

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1922-1923

N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ARSÉNIATES, MÉTHYLARSINATES
ET
PHÉNYLARSINATES DE STRYCHNINE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

Présentée et soutenue le

1922

PAR

Jean BOUILLOT 

Pharmacien de 1^{re} classe

Licencié ès-sciences

Ex-Interne Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté

JURY

MM. GUERBET, Président

BOUGAULT, Professeur

TASSILLY, Agrégé

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1922-1923

N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ARSÉNIATES, MÉTHYLARSINATES
ET
PHÉNYLARSINATES DE STRYCHNINE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME SUPÉRIEUR DE PHARMACIEN

Présentée et soutenue le

1922

PAR

Jean BOUILLOT 

Pharmacien de 1^{re} classe

Licencié ès-sciences

Ex-Interne Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris

Lauréat de la Faculté

JURY.

MM. GUERBET, Président
BOUGAULT, Professeur
TASSILLY, Agrégé

PARIS
LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE
LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922



Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. H. GAUTIER, *Doyen*, O. ,  I.
RADAIS, *Assesseur*, ,  I.
G. DURSENT, *Secrétaire*, ,  I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C.  ,  I.	Botanique Générale.
VILLIERS,  ,  I.	Chimie analytique.
H. GAUTIER, O.  ,  I.	Chimie minérale.
RADAIS,  ,  I.	Cryptogamie.
BEHAL, Membre de l'Institut, C.  ,  I.	Chimie organique.
PERROT, O.  ,  I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIERE,  ,  I.	Zoologie.
BERTHELOT, Membre de l'Institut,  I.	Physique.
GRIMBERT,  ,  I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O.  ,  I.	Pharmacie chimique.
GUERBET,  I.	Toxicologie.
DELEPINE,  ,  I.	Hydrologie et Hygiène.
BOUGAULT,  I.	Pharmacie galénique.

Doyen honoraire : M. GUIGNARD, C. ,  I.

Professeur honoraire : M. MOUREU, O. ,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, ,  I. Minéralogie.
MARC HONNORAT, ,  I. Législation et Déontologie pharmaceutiques.
GUERIN,  I. Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET,  ,  I.	MM. GUÉRIN,  I.	MM. LAUNOIS,  ,  A.
DAMIENS,  ,  A.	LUTZ,  I.	HERISSEY,  ,  I.
TASSILLY,  ,  I.	GORIS,  ,  I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ,  ,  I.	Chimie générale.
COUSIN,  ,  I.	Chimie analytique.
SOUÈGES,  ,  I.	Micrographie.
LEROUX,  ,  I.	Physique.
DEVAL,  ,  I.	Microbiologie.
JAVILLIER,  ,  I.	Travaux généraux de 4 ^e année.

Chef du Laboratoire des Examens pratiques : M. JAVILLIER, ,  I.

Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX,  I.

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUIGNARD

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'honneur

Doyen Honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris

*Hommage de gratitude et de respectueux
dévouement.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUERBET
Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien en Chef de l'Hôtel-Dieu

Hommage de respect et de reconnaissance.

Avant-Propos

Le présent travail a pour objet l'étude des combinaisons de la strychnine avec les acides arsénique, méthylarsinique et phénylarsinique.

Bien que l'arséniate de strychnine soit couramment utilisé en thérapeutique, surtout sous forme de granules, et qu'on puisse se procurer facilement dans le commerce de l'arséniate de strychnine cristallisé, l'étude complète des sels de strychnine de l'acide arsénique n'avait pas encore été faite.

L'acide arsénique étant tribasique peut théoriquement donner trois sels en se combinant avec une base monoacide telle que la strychnine. Aucun de ces sels ne figure au Codex, et l'arséniate monobasique est le seul qui ait été mentionné jusqu'ici.

Nous avons d'abord complété l'étude de ce sel monobasique pour lequel nous avons indiqué un mode de préparation très simple et dont nous avons précisé la composition chimique et les caractères. Nous avons ensuite vérifié en analysant plusieurs échantillons commerciaux de provenance différente, que le produit com-

mercial était toujours constitué par ce sel monobasique, sensiblement pur d'ailleurs. La posologie de l'arséniate de strychnine du commerce, utilisé en thérapeutique, doit donc être établie en tenant compte de cette remarque.

Il était d'autant plus utile de faire cette mise au point, que nous avons montré ensuite qu'il existait un second arséniate de strychnine cristallisé, bien défini : l'arséniate bibasique, produit dont la teneur en strychnine est évidemment beaucoup plus élevée que pour le sel précédent. Nous avons en effet préparé à l'état de pureté cet arséniate bibasique, qui n'avait pas encore été obtenu, et nous en avons fait une étude chimique complète.

Pour terminer enfin l'étude des arséniates de strychnine, étude qui constitue la première partie de ce travail, nous avons établi que l'arséniate tribasique de strychnine n'existait pas. Quand on essaie de fixer trois molécules de strychnine sur une molécule d'acide arsénique, on n'obtient pas un composé défini : une partie de la strychnine mise en œuvre cristallise d'abord à l'état libre, le reste se combine avec l'acide arsénique pour donner de l'arséniate bibasique.

*
* *

La seconde partie de notre travail est consacrée à l'étude du méthylarsinate de strychnine. Ce sel est comme l'arséniate un produit commercial, utilisé en thérapeutique : sa description n'avait cependant pas été faite avec exactitude.

L'acide méthylarsinique étant bibasique peut théoriquement donner avec la strychnine un sel neutre ou bibasique et un sel acide ou monobasique. Le premier de ces dérivés, le sel bibasique, a été étudié par deux auteurs : M. BARTHE qui l'a décrit comme un sel très soluble dans l'eau, et VITALI qui le décrit au contraire, comme peu soluble. Le second, le méthylarsinate acide a fait l'objet des études de VITALI qui l'a décrit comme un dérivé peu soluble dans l'eau.

Or, nous avons analysé plusieurs échantillons de méthylarsinate commercial, et ces analyses nous ont montré tout de suite que le sel du commerce ne correspondait à aucun des dérivés décrits par les Auteurs que nous venons de citer. Le méthylarsinate de strychnine commercial, dont les caractères et la composition ne varient pas sensiblement d'un échantillon à l'autre, est très soluble dans l'eau. Nous pensions donc que ce produit était identique au sel décrit par M. BARTHE, d'autant plus que cette description a seule été reproduite par un traité classique de pharmacie chimique (1). L'analyse nous a montré qu'il n'en était rien, et que le sel du commerce s'éloignait beaucoup du méthylarsinate neutre par sa teneur en arsenic et en strychnine : sa composition chimique le rapproche du méthylarsinate acide décrit par VITALI, dont il diffère pourtant par sa grande solubilité dans l'eau.

En présence de ces contradictions, nous avons repris l'étude des méthylarsinates de strychnine. Nous avons

(1) CROLAS ET MOREAU, 1910, p. 712

d'abord préparé à l'état de pureté le méthylarsinate acide, et après avoir déterminé sa composition exacte, nous avons montré que ce sel correspondait bien au produit commercial par sa teneur en arsenic et en strychnine ; il est très soluble dans l'eau et diffère beaucoup, par conséquent, du sel acide décrit par VITALI, qui ne peut être, comme nous l'avons montré, un composé défini. Nous avons ensuite essayé de préparer le méthylarsinate neutre de strychnine, et nous exposons en détail les opérations que nous avons effectuées dans ce but. Comme on le verra par la suite, nous n'avons pu y parvenir, et nous avons dû en conclure à l'impossibilité de fixer sur une molécule d'acide méthylarsinique plus d'une molécule de strychnine : il n'existe donc pas, en définitive, d'autre sel de strychnine de l'acide méthylarsinique que le méthylarsinate acide décrit par nous. Les sels neutres préparés par les différents Auteurs ne sont pas des composés définis.

*
* *

La troisième partie de notre travail a pour objet le phénylarsinate de strychnine. Nous pensions, en effet, que contrairement à l'acide méthylarsinique qui ne donne, comme nous l'avons montré, qu'un sel de strychnine : le sel monobasique ; l'acide phénylarsinique pouvait donner un sel bibasique avec cet alcaloïde. La valeur thermochimique des fonctions acide de l'acide phénylarsinique n'ayant pas encore été déterminée, nous ne pouvions savoir avec certitude si cet acide était plus

fort que l'acide méthylarsinique, mais nous pouvions supposer que le remplacement dans la molécule de l'acide méthylarsinique du reste CH^3 par un reste C^6H^5 , réalisé pour passer de l'acide méthylarsinique à l'acide phénylarsinique, en rendant la molécule plus électro-négative, favoriserait la combinaison de l'acide avec la base et nous permettrait d'obtenir le phénylarsinate bi-basique de strychnine. L'expérience n'a pas vérifié cette hypothèse : nous avons constaté au contraire que l'acide phénylarsinique se conduisait avec la strychnine tout à fait comme l'acide méthylarsinique, en ne donnant avec cet alcaloïde qu'un sel monobasique. Nous avons établi la composition chimique de ce dérivé nouveau et indiqué ses propriétés principales.

Tout notre travail a été effectué dans le laboratoire de Monsieur le Professeur GUERBET et grâce aux conseils éclairés de ce Maître bienveillant. Nous accomplissons ici un devoir bien agréable en Lui témoignant notre respect et en Lui exprimant tous nos sentiments de gratitude. Nous remercions également notre ami Monsieur FABRE, préparateur du cours de toxicologie, pharmacien des hôpitaux, de nous avoir aidé de ses conseils au cours de notre travail.

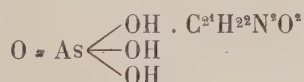
PREMIÈRE PARTIE

Etude des Arséniates de strychnine

CHAPITRE PREMIER

ETUDE DE L'ARSÉNIATE MONOBASIQUE

Ce dérivé n'a fait jusqu'ici l'objet d'aucune étude complète. Il est mentionné dans le précis de Pharmacie chimique de MM. CROLAS et MOREAU (1) qui lui attribuent la formule du sel anhydre :



« Ce produit, ajoutent les Auteurs, est en aiguilles « incolores, solubles dans 20 parties d'eau et dans l'alcool, il s'emploie à la dose de 1 à 5 milligrammes en granules et en solution ».

Cependant, l'arséniate de strychnine commercial, qu'on peut se procurer très facilement d'ailleurs chez

(1) CROLAS ET MOREAU, *Précis de Pharmacie chimique*, 712.

tous les droguistes, est constitué par ce sel monobasique. MM. PECKNER et WARREN (1) avaient déjà été amenés à cette conclusion en analysant quatre échantillons d'arséniate de strychnine commercial provenant de firmes différentes et nous l'avons vérifié, à notre tour, comme on le verra plus loin, en analysant plusieurs échantillons d'arséniate de strychnine cristallisé du commerce, après avoir déterminé la composition exacte du sel pur préparé par nous. C'est naturellement aussi ce dérivé qui constitue le principe actif des granules d'arséniate de strychnine, forme sous laquelle ce médicament est le plus souvent utilisé en thérapeutique.

Préparation de l'arséniate monobasique de strychnine

L'acide arsénique du commerce étant toujours souillé d'acide arsénieux, nous avons d'abord préparé de l'acide arsénique pur, en oxydant à plusieurs reprises de l'anhydride arsénieux pur au moyen de l'acide azotique concentré et desséchant pour chasser l'acide azotique.

L'acide arsénique desséché étant extrêmement avide d'eau, nous l'avons dissous dans un peu d'eau distillée, puis nous avons dosé l'acide arsénique dans la solution concentrée ainsi obtenue que nous avons utilisée pour tous nos essais. Nous avons vérifié auparavant que cette solution alcalinisée par le bicarbonate de soude ne dé-

(1) PECKNER et WARREN, *Rep. Lab. am. méd. association*, 335, 42, d'après *Chemical Abstracts*, 1912, T. 4, p. 1035.

colorait pas l'iode, c'est-à-dire qu'elle ne renfermait pas d'acide arsénieux.

Pour préparer l'arséniate monobasique, nous avons dissous 1 gr. 42 (soit un centième de molécule) d'acide arsénique dans 80 parties d'eau environ. Nous avons ajouté la quantité correspondante, soit 3 gr. 34 (ou un centième de molécule) de strychnine pure et sèche, bien pulvérisée. Nous avons porté à l'ébullition que nous avons maintenue jusqu'à dissolution de la strychnine. Celle-ci s'effectue lentement, mais elle est néanmoins complète au bout de quelque temps. On filtre alors la liqueur bouillante. La solution obtenue laisse déposer par évaporation spontanée de l'arséniate monobasique cristallisé en longues aiguilles incolores, brillantes, groupées en houppes. Nous avons décanté les eaux-mères qui ont fourni par évaporation de nouveaux cristaux, et pratiqué l'analyse du produit obtenu, séché à l'air libre sur du papier filtre.

Analyse de l'arséniate monobasique

Pour déterminer la composition chimique du sel pur ainsi préparé, nous avons dosé séparément :

- 1° l'eau de cristallisation ;
- 2° l'arsenic ;
- 3° la strychnine ;

Voici quelles sont les méthodes d'analyse que nous avons utilisées.

1^o Dosage de l'eau

La plupart des sels de strychnine s'altèrent beaucoup quand on les chauffe. Cette particularité signalée pour la première fois par TAFEL (1) rend souvent difficile le dosage de l'eau de cristallisation dans les sels de strychnine. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet, en étudiant le méthylarsinate et le phénylarsinate de strychnine qui sont tous deux très altérables par la chaleur.

L'arséniate monobasique de strychnine, au contraire, peut être chauffé à 110° à l'air libre sans s'altérer sensiblement. A cette température il perd toute son eau de cristallisation. C'est le procédé que nous avons suivi en opérant sur des prises d'essai d'un poids voisin d'un gramme.

2^o Dosage de l'arsenic

Ce dosage ne peut être effectué qu'après destruction préalable de la matière organique. Nous avons préféré, aux procédés couramment utilisés, la méthode de dosage de l'arsenic dans les composés organiques, indiquée récemment par M. KOHN-ABREST (2). Cette technique simple et rapide, essayée d'abord sur des mélanges de strychnine et d'acide arsénique de composition connue, nous avait donné de bons résultats. Nous l'avons appliquée dans la suite à des mélanges d'acide méthylarsinique et phénylarsinique et de strychnine, de composition également connue, mais renfermant des pro-

(1) TAFEL. *Annalen der Chemie*, 1898, t. 301, p. 305.

(2) KOHN-ABREST. *C. R.* déc, 1920, p. 1180.

portions relatives d'arsenic et de strychnine comparables aux teneurs théoriques pour les sels de strychnine de ces acides. On sait d'ailleurs que la molécule de l'acide méthylarsinique et surtout celle de l'acide phénylarsinique sont extrêmement résistantes et cette résistance est évidemment accrue dans les sels de strychnine, où la quantité d'arsenic est relativement faible, tandis que le pourcentage en matière organique est au contraire considérable. En opérant ainsi, nous avons observé qu'il était préférable, dans ces cas particuliers d'analyse, d'augmenter la quantité de nitrate de magnésie indiquée par l'auteur et de chauffer lentement jusqu'au rouge franc pour assurer une destruction parfaite de la matière organique.

Avec ces légères modifications de détail, la méthode nous a fourni d'excellents résultats et nous l'avons exclusivement utilisée pour l'analyse de tous les dérivés arsenicaux que nous avons préparés et décrits, aussi allons-nous indiquer une fois pour toutes le mode opératoire que nous avons suivi :

Une prise d'essai de 0. 20, séchée et pulvérisée, est placée dans un creuset de porcelaine à couvercle de 30 cc. On ajoute 10 cc. de solution de nitrate de magnésie pur à 20 0/0 et 0 gr. 20 de magnésie calcinée légère. On évapore à l'étuve à 110° jusqu'à ce que le mélange, bien desséché, rougisse fortement par suite d'un commencement de décomposition du nitrate de magnésie. On couvre alors le creuset et on l'introduit dans un four à moufle froid. On chauffe progressivement jusqu'au rouge franc. Cette température atteinte, on laisse en-

core le creuset au four pendant vingt minutes, puis on laisse refroidir. Il n'y a d'ailleurs pas à craindre qu'il se perde de l'arsenic, même si on chauffe plus fort et plus longtemps. Les cendres obtenues sont blanches, légères, et si l'opération a été bien conduite, il ne se fait aucune projection sur le couvercle, ce qui arrive parfois au contraire quand on chauffe trop vite. Il est nécessaire, en tout cas, de s'en assurer après la calcination.

On dissout alors les cendres dans 30 cc. de solution d'acide chlorhydrique à 150 gr. par litre, en chauffant au bain-marie. On ajoute 7 gr. 50 d'iodure de potassium et on laisse encore cinq minutes au bain-marie. On refroidit la liqueur dans un courant d'eau, puis on décolore exactement avec une solution d'hyposulfite de soude qui n'a pas besoin d'être titrée. Il est préférable de ne pas employer l'empois d'amidon. Cet indicateur donne, en effet, dans ce cas, comme l'a signalé M. FLEURY (1) une coloration rouge violacé qui rend le virage difficile à saisir. Il y a donc intérêt, puisqu'on doit opérer sans indicateur, à employer une solution d'hyposulfite de soude aussi étendue que possible, de façon à éviter l'addition d'un excès d'hyposulfite : une solution sensiblement N/20 convient très bien. On neutralise ensuite avec du bicarbonate de soude, qu'on ajoute par petites portions jusqu'à alcalinité franche. Il ne reste plus qu'à titrer le composé arsénieux formé au moyen d'une solution titrée d'iode. Nous répétons qu'il vaut mieux ne pas opé-

(1) FLEURY. Action de l'iode sur l'acide arsénieux et ses dérivés phényles (thèse pour le diplôme supérieur de pharmacien) Paris, 1920.

rer en présence d'empois d'amidon. Nous nous sommes servi de la solution d'iode N, 20 qui permet d'atteindre facilement sans indicateur le terme de la réaction. Un centimètre cube d'iode N, 20 correspond à 0.001875 d'arsenic.

Dosage de la strychnine

Nous avons toujours employé la méthode par pesée, la plus simple et la plus exacte pour les sels de strychnine, puisque cette base, pratiquement insoluble dans l'eau, est très soluble dans le chloroforme et cristallise anhydre.

Une prise d'essai de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 est dissoute dans l'eau distillée. On ajoute un peu plus que la quantité de soude théoriquement nécessaire pour mettre en liberté l'alcaloïde, puis on agite avec 10 cc. de chloroforme, dans une ampoule à robinet. On laisse déposer, on décante la liqueur chloroformique. On épuise une deuxième fois avec 10 cc. de chloroforme et une troisième fois avec 5 cc. Les liqueurs chloroformiques réunies sont lavées par agitation avec 25 cc. d'eau distillée. On laisse reposer, on décante exactement le chloroforme dans un vase taré et on évapore à l'étuve, d'abord à basse température, puis en chauffant à 105°. On pèse après refroidissement dans un exsiccateur. Il vaut mieux pratiquer l'évaporation dans un flacon de forme haute plutôt que dans un cristalliseur, car, comme l'a le premier signalé M. BARTHE (1), la strychnine se détache parfois

(1) BARTHE. *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1904, p. 50.

des parois du vase au cours de la dessiccation à 105° et est projetée au dehors, ce qui occasionne des pertes.

Composition et propriétés de l'arséniate monobasique de strychnine

L'analyse du sel pur préparé comme nous venons de l'indiquer, effectuée au moyen des méthodes précédentes, nous a fourni les résultats suivants :

DOSAGE DE L'EAU :

Récemment préparé, l'arséniate monobasique de strychnine retient les éléments des deux molécules d'eau de cristallisation comme le montrent les chiffres suivants :

	I	II
Prise d'essai.....	1.0103	1.112
Trouvé :	0.074	0.079
Calculé pour 2 H ² O.....	0.071	0.0781

Il perd facilement son eau de cristallisation, quand on le maintient à la température et à la pression ordinaire au-dessus de l'acide sulfurique. En effet une prise d'essai de 1.3335 a perdu dans ces conditions :

au bout de 8 jours	0.074
— 15 jours	0.096
— 20 jours.....	0.101

Si on soumet alors cette prise d'essai à l'action de la

chaleur à $+ 110^{\circ}$, la perte d'eau supplémentaire n'est que de 0 gr. 002. Le produit était donc presque complètement desséché.

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

Le dosage a été pratiqué sur le produit séché à $100-110^{\circ}$.

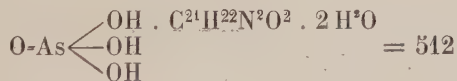
	I	II
Prise d'essai	0.122	0.201
Trouvé	0.084	0.1395
Calculé pour le sel anhydre	0.0856	0.141

DOSAGE DE L'ARSENIC :

Dosage effectué sur le produit séché à $100-110^{\circ}$.

	I	II
Prise d'essai	0.20	0.201
Trouvé	0.029	0.029
Calculé pour le sel anhydre	0.0315	0.0316

Il résulte de ces analyses que l'arséniate monobasique de strychnine répond à la formule :



ce qui correspond à une teneur en strychnine de 65.23 o/o, en acide arsénique de 27.73 o/o et en eau de 7.03 o/o.

Il cristallise de sa solution aqueuse saturée en aiguilles longues, incolores et brillantes, le plus souvent groupées en houppes. Il se dissout à la température de 25° dans 23 parties environ d'eau distillée et dans 350 parties d'alcool à 95° . Il est à peine soluble dans le chloroforme et dans l'éther.

Il est lévogyre. Pour une solution aqueuse à deux pour cent examinée au polarimètre dans un tube de deux décimètres, à la température de 20° , la déviation a été trouvée égale à $-52'$, ce qui donne pour le pouvoir rotatoire spécifique $\alpha_D = -21^{\circ},65$. L'arséniate de strychnine brûle sur la lame de platine en dégageant une odeur alliacée et sans laisser de résidu. Sa solution aqueuse est acide au tournesol. Elle fournit certaines réactions des arséniates : l'azotate d'argent la précipite en rouge brique, l'azotate d'urane donne un précipité jaune pâle, le sulfate de cuivre un précipité bleu verdâtre. Le molybdate d'ammoniaque et la mixture magnésienne la précipitent aussi.

Elle donne des précipités avec les réactifs des alcaloïdes et l'on peut effectuer directement avec cette solution aqueuse les réactions classiques de la strychnine.

COMPOSITION DE L'ARSÉNIATE DE STRYCHNINE COMMERCIAL

Nous avons établi la composition du produit commercial en analysant plusieurs échantillons de provenance différente. Tous les produits que nous avons examinés étaient bien cristallisés. Certains échantillons étaient plus ou moins riches en eau, aussi avons-nous pratiqué le dosage de la strychnine et de l'arsenic après dessiccation à 100-110°.

Nous rapportons ici les résultats de quelques-unes de ces analyses.

Echantillon A

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai.....	0.211	0.305
Trouvé	0.146	0.2132
Calculé pour le sel anhydre.....	0.148	0.214
DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai.....	0.203	0.21
Trouvé.....	0.0311	0.0328
Calculé pour le sel anhydre.....	0.0319	0.033

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $\alpha_D = -21^{\circ},3$
 ($p = 1.2326$, $V = 50$, $A = -1^{\circ}3'$, $l = 2$, $T = 25^{\circ}$)

Echantillon B

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.222	0.154
Trouvé	0.1535	0.106
Calculé pour le sel anhydre	0.155	0.108

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.2015	0.205
Trouvé	0.0311	0.0326
Calculé pour le sel anhydre	0.0317	0.0322

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $\alpha_D = -21^{\circ},5$
 ($p = 1.201$, $V = 50$, $A = -1^{\circ}2'$, $l = 2$, $T = 25^{\circ}$)

Echantillon C

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.257	0.181
Trouvé	0.1775	0.1262
Calculé pour le sel anhydre	0.180	0.127

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.204	0.2005
Trouvé	0.0322	0.0311
Calculé pour le sel anhydre	0.0321	0.0315

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $\alpha_D = -21^{\circ},4$
 ($A = -52'$, $p = 1.01$, $V = 50$, $l = 2$, $T = 25^{\circ}$).

Echantillon D.

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.213	0.302
Trouvé	0.147	0.211
Calculé pour le sel anhydre	0.149	0.2119

DOSAGE DE L'ARSENIC :

	I	II
Prise d'essai.....	0.198	0.201
Trouvé.....	0.0311	0.0318
Calculé pour le sel anhydre.....	0.0311	0.0316

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $\alpha_D = -22^\circ$

(A = - 53', p = 1.002, V = 50, l = 2, T = 25°).

Ces analyses nous montrent que le produit commercial est toujours constitué par l'arséniate monobasique de strychnine sensiblement pur.

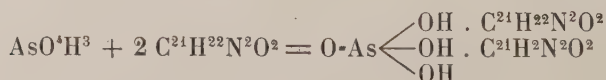
Bien que l'arséniate de strychnine soit assez souvent employé aujourd'hui, ce médicament ne figure pas au Codex. Il était d'autant plus utile d'étudier la composition du produit commercial, et de bien préciser sa teneur en strychnine, qu'il existe, comme nous allons le montrer maintenant, un arséniate bibasique de strychnine bien défini.

CHAPITRE SECOND

ETUDE DE L'ARSENATE BIBASIQUE

L'arséniate bibasique de strychnine n'avait pas encore été préparé.

Ce dérivé ne peut être obtenu dans l'eau par le même procédé que le sel monobasique. Après avoir, en effet, dissous 1 gr. 42 (soit un centième de molécule) d'acide arsénique dans 1.000 gr. d'eau distillée, nous avons ajouté la quantité nécessaire de strychnine, soit 6 gr. 68 (ou deux centièmes de molécule) pour essayer de réaliser la combinaison d'après l'équation :



Nous avons porté à l'ébullition que nous avons maintenue pendant 6 heures en remplaçant l'eau qui s'évaporait. Au bout de ce temps la strychnine n'était pas dissoute.

Nous verrons d'ailleurs plus loin que l'arséniate bi-

basique, s'il s'en formait, se décomposerait dans ces conditions au fur et à mesure de sa formation.

On peut au contraire le préparer directement dans l'alcool :

On pèse dans un ballon 1 gr. 42 d'acide arsénique pur, qu'on dissout dans 200 parties environ d'alcool à 80°. On ajoute la quantité correspondante, soit 6 gr. 68 de strychnine finement pulvérisée. Après avoir adapté au ballon un réfrigérant ascendant, on porte à l'ébullition. La strychnine se dissout lentement. On maintient l'ébullition pendant une demi-heure une fois la dissolution achevée, puis on filtre dans un cristalliseur.

Le sel se dépose lentement de sa solution dans l'alcool, par évaporation de celui-ci, en tables rectangulaires très bien formées, incolores et brillantes. Nous avons décanté les eaux-mères qui ont été remises à cristalliser, et soumis le produit à l'analyse qui a comporté le dosage de l'eau de cristallisation, de la strychnine et de l'arsenic.

DOSAGE DE L'EAU :

Le produit obtenu peut être séché à 110°, comme l'arséniate monobasique, sans subir d'altération notable.

	I	II
Prise d'essai.....	1.121	0.9875
Eau trouvée.....	0.134	0.119
Eau théorique pour 6 H ² O.....	0.1318	0.116

DOSAGE DE LA STRYCHNINE:

Dans le but d'établir avec certitude la constitution de l'arséniate bibasique de strychnine qui retient, comme

on le voit, une quantité importante d'eau de cristallisation, nous avons pratiqué le dosage de la strychnine sur le sel desséché provenant de l'essai précédent, puis sur le sel cristallisé à 6 molécules d'eau.

DOSAGE SUR LE SEL DESSÉCHÉ A 110° :	I	II
Prise d'essai.....	0.0795	0.1625
Trouvé.....	0.064	0.134
Théorique pour le sel anhydre...	0.065	0.134

DOSAGE SUR LE SEL HYDRATÉ :	I	II
Prise d'essai.....	0.1685	0.1378
Trouvé.....	0.1215	0.100
Théorique pour le sel à 6 H ² O...	0.1225	0.1007

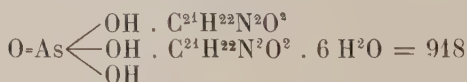
DOSAGE DE L'ARSENIC :

Ce dosage a été effectué sur le sel séché à + 110°.

	I	II
Prise d'essai.....	0.2025	0.205
Trouvé.....	0.0187	0.0189
Théorique pour le sel anhydre..	0.0187	0.0189

Composition et propriétés de l'arséniate bibasique

Les analyses précédentes permettent d'assigner à l'arséniate bibasique de strychnine la formule :



Ce qui correspond à 72,76 pour cent de strychnine ; 15,46 o/o d'acide arsénique et 11,76 o/o d'eau de cristallisation.

— Ce sel cristallise de sa solution saturée dans l'alcool à 80°, en tables parallépipédiques très bien formées incolores et brillantes, retenant 6 molécules d'eau de cristallisation qu'elles perdent à 100° sans s'altérer sensiblement. Il n'est pas efflorescent. Il est fort peu soluble dans l'eau qui le dissocie à la température ordinaire en arséniate monobasique de strychnine soluble, et strychnine insoluble. On peut le vérifier de la façon suivante :

Si on essaie de faire par agitation une solution d'arséniate bibasique dans l'eau, on constate d'abord qu'il est impossible, à moins d'ajouter un volume d'eau considérable, de dissoudre la totalité du sel mis en œuvre.

Si on fait par agitation une solution aussi concentrée que possible d'arséniate bibasique, puis qu'on filtre cette solution pour séparer la partie insoluble, la liqueur filtrée laisse déposer par évaporation d'abord quelques rares cristaux tabulaires d'arséniate bibasique, puis de l'arséniate monobasique cristallisé en longues aiguilles. Si on lave le produit insoluble resté sur le filtre, pour enlever l'arséniate de strychnine soluble retenu par le précipité, on constate, quand le lavage est achevé, que ce précipité ne renferme pas trace d'arsenic, mais qu'il est constitué par de la strychnine pure.

La plus grande partie du sel a donc été dissociée par l'eau en arséniate monobasique et strychnine libre. Il est facile de constater d'ailleurs, que la quantité d'arséniate bibasique restant non décomposé est d'autant plus faible que la solution est moins concentrée et que la dissociation est complète dans les solutions très étendues,

qui, débarrassées par filtration de la strychnine libérée, ne laissent plus cristalliser par évaporation que de l'arséniate monobasique.

Nous avons d'ailleurs constaté que cette dissociation se produisait à la fin de la préparation de l'arséniate bibasique par le procédé que nous venons d'indiquer. Nous avons montré tout à l'heure que le produit de ^{première} cristallisation, qui se dépose par conséquent dans l'alcool fort, était constitué par de l'arséniate bibasique de strychnine pur : ce dérivé n'est pas décomposé en effet par l'alcool fort. Mais si on laisse les eaux-mères, séparées par décantation après que la première cristallisation est achevée, s'évaporer spontanément à l'air, il se dépose encore quelques rares cristaux tabulaires d'arséniate bibasique, puis après quelques jours, le titre de la liqueur s'affaiblissant par évaporation de l'alcool, il arrive un moment où le milieu renferme assez d'eau pour que l'arséniate bibasique ne puisse plus se former sans être aussitôt décomposé en arséniate monobasique et strychnine. A partir de ce moment, on voit se déposer rapidement dans la liqueur aqueuse de nombreuses aiguilles d'arséniate monobasique.

L'arséniate bibasique de strychnine se dissout à 25° dans 120 parties d'alcool à 95°. Il est peu soluble dans l'alcool méthylique et dans l'acétone, presque insoluble dans l'éther et le chloroforme ; il se dissout en abondance dans l'alcool benzylique froid, en donnant une solution inactive sur la lumière polarisée.

En solution dans l'alcool éthylique il est cependant lévogyre : pour une solution renfermant 0.361 de sel

anhydre dans 100 cc. d'alcool à 95°, examinée au polarimètre à la température de 25° dans un tube de 2 décimètres, la déviation a été trouvée égale à $-18'$, ce qui donne pour le pouvoir rotatoire spécifique $\alpha_D = -41^{\circ}5$.

Ce sel brûle sur la lame de platine, en dégageant une odeur alliagée, sans laisser de résidu. On peut le caractériser de la même façon que l'arséniate monobasique, par les réactions de la strychnine, ainsi que par celles des arséniates, que nous avons indiquées précédemment.

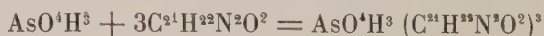
CHAPITRE TROISIÈME

ESSAI DE PRÉPARATION DE L'ARSENIATE TRIBASIQUE

La troisième fonction acide de l'acide arsénique, la plus faible des trois comme on le sait, n'a que la valeur d'une fonction phénol. Il était donc à prévoir que cette troisième fonction acide ne pourrait fixer la strychnine pour donner une combinaison stable ; l'arséniate bibasique étant déjà très facilement dissociable comme nous venons de le voir.

Nous avons néanmoins essayé de réaliser cette combinaison, en opérant comme pour l'arséniate bibasique.

Le sel tribasique se formerait d'après l'équation :



Nous avons dissous 1 gr. 42 (soit un centième de molécule) d'acide arsénique dans 1000 gr environ d'alcool à 80°. Nous avons ajouté la quantité correspondante, soit 10 gr. 02, de strychnine pure bien pulvérisée. Nous

avons porté à l'ébullition que nous avons prolongée pendant une demi-heure après dissolution complète de la strychnine.

La liqueur alcoolique, abandonnée à la température du laboratoire, a laissé déposer par évaporation spontanée, après 48 heures, des cristaux prismatiques incolores, très bien formés. Nous avons décanté les eaux-mères qui ont été soumises à une nouvelle cristallisation, et analysé les cristaux déposés en premier lieu. Ces cristaux sont insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, très solubles dans le chloroforme. La recherche de l'arsenic, pratiquée après destruction de la matière organique, ayant donné un résultat négatif, il était évident qu'il s'agissait de strychnine libre. L'analyse organique a pleinement confirmé cette hypothèse :

Prise d'essai	0.161
Eau trouvée	0.0942
Acide carbonique trouvé	0.444
Hydrogène : 6.5 0/0 (calculé 6.58 0/0).	
Carbone : 75.21 0/0 (calculé 75.44 0/0).	

Les eaux-mères ont ensuite laissé déposer en trois jours un mélange de cristaux prismatiques semblables aux précédents et de tables parallélipédiques bien nettes. On a décanté de nouveau les eaux-mères qui ont été remises à cristalliser une troisième fois. Le mélange de cristaux a été traité par le chloroforme qui a dissous très rapidement les cristaux prismatiques évidemment formés de strychnine libre, sans dissoudre sensiblement au contraire les cristaux tabulaires. Ceux-ci ont été soumis à l'analyse :

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.105	0.095
Trouvé	0.0755	0.0725
Calculé pour le sel bibasique	0.076	0.0724

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.20	0.205
Trouvé	0.0165	0.0165
Calculé pour le sel bibasique	0.0163	0.0167

Cette analyse nous montre que les cristaux tabulaires sont constitués par de l'arséniate bibasique.

D'ailleurs, les eaux-mères séparées par décantation de ce mélange de strychnine et d'arséniate bibasique, ont enfin laissé déposer par évaporation quelques nouveaux cristaux d'arséniate bibasique ; puis, le titre alcoolique de la liqueur étant très affaibli, il s'est formé de longues aiguilles d'arséniate monobasique, provenant de la décomposition par l'eau du sel à deux molécules de strychnine. Nous avons répété cette expérience, d'abord en employant de l'alcool à 95°, puis en prolongeant l'ébullition pendant six heures ; nous avons obtenu un résultat identique au précédent. Nous en concluons donc que l'arséniate tribasique de strychnine n'existe pas. Quand on essaie de fixer en effet trois molécules de strychnine sur une molécule d'acide arsénique, on n'obtient pas un composé défini : une partie de la strychnine mise en œuvre cristallise d'abord à l'état libre, puis il se dépose un mélange de strychnine et d'arséniate bibasique.

SECONDE PARTIE

Etude du méthylarsinate de strychnine

Nous savons déjà que l'acide méthylarsinique étant bibasique, peut théoriquement donner deux sels en se combinant avec une base monoacide telle que la strychnine : un sel acide ou monobasique et un sel neutre ou bibasique.

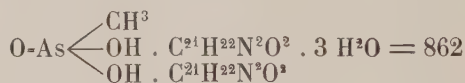
M. BARTHE (1) a, le premier, indiqué le mode de préparation d'un méthylarsinate de strychnine, obtenu en saturant à l'ébullition une solution hydro-alcoolique d'une molécule d'acide méthylarsinique par deux molécules de strychnine. C'est donc le sel neutre qu'il aurait ainsi préparé.

« Par refroidissement du mélange, dit cet Auteur, on obtient de très jolis cristaux groupés en houppes soyeuses, dont l'analyse a été faite de la façon suivante : Le sel desséché à l'étuve à 100-105° perd trois molécules

(1) BARTHE. *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1904, p. 48.

d'eau de cristallisation ; la strychnine a été dosée par pesée, l'arsenic a été titré à l'urane, après transformation en arséniate et destruction de la matière organique ». L'analyse a été complétée par le titrage de l'acide méthylarsinique, dosage que l'auteur effectue au moyen de la soude N/10 en présence de phénolphtaléine comme indicateur. (Bien que cet indicateur ne permette pas, d'ailleurs, comme nous le verrons par la suite, un titrage exact de l'acide méthylarsinique).

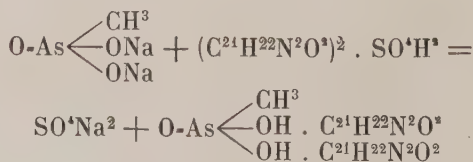
Les résultats fournis par l'analyse ont conduit M. BARTHE à assigner au méthylarsinate de strychnine obtenu par lui la formule :



qui en fait un sel renfermant pour cent parties 8.70 d'arsenic et 77.49 de strychnine.

Ce sel, dit l'auteur, est très soluble dans l'eau : 100 parties d'eau distillée dissolvent à 20°5, 14 parties de méthylarsinate de strychnine.

Le méthylarsinate neutre a fait également l'objet des études de M. VITALI (1). Cet auteur l'aurait obtenu en traitant par double décomposition le méthylarsinate disodique par le sulfate neutre de strychnine. Il pensait obtenir la réaction :



(1) VITALI. *Bolletino chimico farmaceutico*. 1905, p. 230 et 271.

On ajoute au sulfate de strychnine dissous dans cent parties d'eau, une solution de méthylarsinate disodique au centième, renfermant un peu plus de ce sel que la quantité théoriquement nécessaire. Il se produit un précipité constitué, dit l'auteur, par le méthylarsinate de strychnine. On évapore à sec.

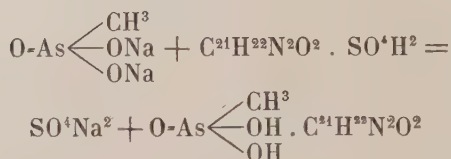
Le résidu finement pulvérisé est repris par l'alcool anhydre bouillant qui ne dissout que le méthylarsinate de strychnine. On filtre pour séparer le sulfate de soude, puis on fait cristalliser. L'auteur ajoute un léger excès de méthylarsinate disodique pour éviter, dit-il, que le produit obtenu ne soit souillé d'une petite quantité de sulfate de strychnine non décomposé. Ce dernier sel étant en effet soluble dans l'alcool bouillant passerait dans la liqueur filtrée, tandis que le méthylarsinate disodique, peu soluble dans l'alcool anhydre, reste sur le filtre.

Pour déterminer la composition du sel ainsi obtenu, M. VITALI a dosé la strychnine dans le produit séché à 100°. L'arsenic a été évalué par différence. L'eau de cristallisation n'a pas été dosée. La quantité de strychnine trouvée, voisine du chiffre théorique, a conduit l'auteur à conclure que le produit obtenu était le méthylarsinate neutre de strychnine.

Il le décrit comme un sel peu soluble dans l'eau, qui n'en dissout qu'une partie pour mille parties à la température ordinaire. Ce sel serait donc très différent de celui préparé par M. BARTHE.

Enfin, le méthylarsinate acide de strychnine a été

mentionné pour la première fois par VITALI (1) qui a indiqué sa préparation par double décomposition entre le méthylarsinate disodique et le sulfate acide de strychnine :



On opère comme précédemment, en employant encore une quantité de méthylarsinate disodique un peu supérieure à celle théoriquement nécessaire. Nous insistons sur ce détail dont nous montrerons plus loin l'importance. Le mélange des deux solutions aqueuses au centième de méthylarsinate disodique et de sulfate acide de strychnine fournit, dit l'auteur, un précipité. On évapore à sec, on reprend par l'alcool anhydre bouillant. La liqueur filtrée laisse déposer du méthylarsinate acide de strychnine. L'analyse a été effectuée comme pour le sel précédent, en dosant la strychnine seulement. Du chiffre trouvé, voisin de la théorie, l'auteur conclut que le produit obtenu est le méthylarsinate acide, sel cristallisé en belles aiguilles incolores, peu soluble dans l'eau qui n'en dissout qu'une partie pour 600 parties à la température ordinaire.

Il faut remarquer que la précipitation du sulfate de strychnine par le méthylarsinate disodique, bien connue des praticiens, est considérée d'une façon générale comme due à une incompatibilité entre les deux

(1) VITALI. *Loc. cit.*

sels ; incompatibilité analogue à celle qu'on observe avec les phosphates, arséniate, cacodylates et glycérophosphates alcalins, et se traduisant par la précipitation de la strychnine. Pour VITALI, il s'agirait au contraire d'une réaction s'effectuant entre les deux sels pour donner par double décomposition un méthylarsinate de strychnine peu soluble.

Or, le méthylarsinate de strychnine du commerce est très soluble dans l'eau. Nous pensions donc, tout d'abord, que ce produit était identique au sel neutre décrit par M. BARTHE, dont le travail a seul été reproduit d'ailleurs par un traité classique de Pharmacie chimique (1). Une série d'analyses effectuées sur des échantillons commerciaux de provenance différente, nous a montré tout de suite qu'il n'en était rien, et que le produit commercial s'éloignait beaucoup du sel neutre par sa teneur en arsenic et en strychnine, qui en faisait un sel acide, mais différant beaucoup cependant du composé décrit par VITALI par sa grande solubilité dans l'eau.

Ce sont les résultats de ces analyses, résultats que nous allons exposer maintenant, et qui sont, comme on le voit déjà, en contradiction avec les travaux des auteurs que nous avons cités, qui nous ont engagé à étudier à notre tour le méthylarsinate de strychnine.

(1) CROLAS et MOREAU, 1910, p. 712.

CHAPITRE PREMIER

COMPOSITION DU MÉTHYLARSINATE DE STRYCHNINE DU COMMERCE

Les analyses que nous rapportons ont été effectuées sur des échantillons commerciaux de diverses provenances. Elles ont toujours compris :

Le dosage de l'eau de cristallisation ;

Celui de la strychnine et de l'arsenic ;

La détermination du pouvoir rotatoire spécifique.

Parfois, enfin, nous avons été amené à compléter l'analyse par le titrage de l'acide méthylarsinique.

Le dosage de la strychnine et celui de l'arsenic ont été effectués en employant les méthodes que nous avons exposées à propos de l'arséniate de strychnine. Le pouvoir rotatoire spécifique a été déterminé avec la solution aqueuse à 5 o/o.

Le dosage de l'eau de cristallisation est assez difficile à effectuer. Les premières analyses nous avaient montré

que le méthylarsinate de strychnine ne cristallise pas anhydre. Or, si on essaie de chauffer ce dérivé à l'air libre dans une étuve, il s'altère dès la température de 50-60°, brunit et perd l'aspect cristallin : à 100° la décomposition paraît complète. TAFEL (1) a, le premier, signalé, comme nous l'avons déjà dit, que la plupart des dérivés de la strychnine s'altèrent ainsi quand on les chauffe à l'air. Cette propriété très marquée, pour le méthylarsinate, rend le dosage de l'eau par dessiccation à chaud absolument impossible. D'autre part, le sel ne perd pas toute son eau dans le vide sulfurique.

En présence de ces difficultés, nous avons dosé l'eau de cristallisation en chauffant le produit à 50-60°, sous une pression réduite à 20 millimètres de mercure, et en faisant passer pendant toute la durée de la dessiccation un courant d'air bien sec sur le produit placé en couche mince dans une nacelle de platine. La dessiccation ainsi pratiquée est complète en 24 heures et le produit desséché, très blanc, ne paraît nullement altéré. Il est extrêmement avide d'eau, aussi est-il impossible de peser directement la nacelle dans laquelle on a effectué la dessiccation, au sortir de l'appareil à vide, après refroidissement dans un exsiccateur sulfurique : le poids du sel desséché augmente beaucoup au cours de la pesée. Il est nécessaire d'introduire rapidement la nacelle, après l'avoir retirée de l'appareil à vide, dans un flacon léger, bouchant à l'émeri, taré après dessiccation. On laisse refroidir la nacelle dans ce flacon et on pèse le tout.

(1) TAFEL. *Annalen der Chemie*, 1898, t. 301, p. 305.

Le titrage de l'acide méthylarsinique nous a été fort utile dans l'analyse de quelques sels qui renfermaient un excès d'arsenic, en nous montrant que cet excès provenait de ce que le sel était souillé d'un peu d'acide méthylarsinique libre.

Il ne faut pas songer à doser volumétriquement l'acide méthylarsinique avec les indicateurs colorés ordinairement utilisés pour les acides bibasiques. Cet acide offre en effet une particularité qui le rapproche de l'acide arsénique dont il dérive, ainsi d'ailleurs que des acides phosphorique et glycérophosphorique : ses deux acidités ne sont pas égales. La première est comparable à celle d'un acide fort, l'autre, au contraire, est une acidité faible ; aussi se conduit-il avec les divers indicateurs, tantôt comme un acide monobasique, tantôt comme un acide bibasique.

Cette question a d'ailleurs été complètement étudiée par M. ASTRUC (1) qui a montré que la réaction acide de l'acide méthylarsinique était peu prononcée en présence de l'hélianthine. Elle est plus nette avec la phthaléine, mais elle ne permet pas de faire un dosage.

Vis-à-vis de l'acide rosolique et de la teinture de tournesol, l'acide méthylarsinique se comporte comme un acide monobasique, et vis-à-vis du bleu C. 4. B. POIRIER, comme un acide bibasique. Il semble donc qu'on doive employer le bleu C. 4. B. Nous n'avons pu, cependant, l'utiliser, car nous n'avons pas obtenu avec cet indicateur des résultats suffisamment concordants pour per-

(1) ASTRUC, C. R., T. 134, p. 660.

mettre un titrage précis. Comme nous opérons toujours dans les mêmes conditions, nous avons dû conclure à l'infidélité de cet indicateur. M. MESTREZAT (1) a d'ailleurs publié à ce sujet des observations concluant dans le même sens.

L'acide rosolique nous a fourni au contraire de bons résultats : cet indicateur est rouge en milieu alcalin et jaune en milieu acide. Le virage se fait avec assez de netteté ; mais il faut pour titrer l'acide méthylarsinique avec cet indicateur, le considérer, nous le répétons, comme un acide monobasique. Voici le mode opératoire que nous avons suivi : une prise d'essai de un gramme de méthylarsinate de strychnine pesée avec précision après dessiccation, est introduite dans un ballon jaugé de 100 cc. On ajoute 25 à 30 cc. d'eau pour dissoudre. La solution achevée, on ajoute 50 cc. de soude N/10, mesurés avec précision dans une pipette jaugée ; on complète le volume de 100 cc. avec de l'eau distillée. On agite ensuite la liqueur pour séparer la strychnine précipitée. On prélève alors 50 cc. du filtrat, correspondant à 0 gr. 50 de méthylarsinate de strychnine et à 25 cc. de soude N/10.

On ajoute IV gouttes de solution alcoolique d'acide rosolique et on titre la soude en excès avec de l'acide sulfurique N/10 qu'on verse goutte à goutte dans la liqueur rouge jusqu'à virage au jaune.

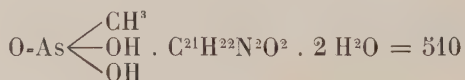
Soit N le nombre de cc. d'acide sulfurique utilisés, la quantité d'acide méthylarsinique contenue dans la prise

(1) MESTREZAT, J. P. C., T. XXIII, p. 489 et T. XXI, p. 485.

d'essai est $(25 - N) 0.014$, puisque le poids moléculaire de l'acide méthylarsinique est 140.

Le dosage des éléments ainsi pratiqué dans les divers échantillons commerciaux que nous avons analysés nous a fourni des résultats absolument comparables pour tous ces échantillons. La teneur pour cent en eau, d'une part, en arsenic et strychnine de l'autre, de tous ces sels, nous a montré qu'ils se rapprochaient sensiblement d'un méthylarsinate acide renfermant dans sa molécule une seule molécule de strychnine et cristallisant avec deux molécules d'eau.

Le sel pur ayant cette composition n'a pas encore été décrit. Il répondrait à la formule :



et renfermerait par conséquent : 7.05 o/o d'eau ; 65.49 o/o de strychnine ; 14.70 o/o d'arsenic ; ou 27.45 o/o d'acide méthylarsinique.

C'est à ces chiffres théoriques que nous allons comparer les résultats fournis par l'analyse des sels du commerce.

Premier échantillon

Sel cristallisé, incolore, soluble dans 15 à 20 parties d'eau à 20°.

1° POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $a_D = -21^\circ$.

($l = 2$, $T = 25^\circ$, $p = 5$, $V = 100$, $A = -2.06'$)

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai.....	0.205	0.321
Trouvé.....	0.131	0.2075
Calculé	0.1312	0.210

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0296	0.0296
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :	I	II
Prise d'essai.....	0.901	1.001
Trouvé.....	0.064	0.072
Calculé pour 2 H ² O.....	0.0635	0.0705

Deuxième échantillon

Sel d'apparence cristalline, incolore, soluble dans 15 à 20 parties d'eau.

1° POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = -20.66$
(A = — 2° 3', l = 2, T = 20°, V = 100, p = 5)

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai.....	0.230	0.253
Trouvé.....	0.150	0.163
Calculé.....	0.150	0.165

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0292	0.0294
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :	I	II
Prise d'essai.....	0.601	1.004
Trouvé.....	0.040	0.071
Calculé pour 2 H ² O.....	0.042	0.0707

Troisième échantillon

Sel cristallisé incolore, soluble dans quinze parties d'eau.

1° POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = - 20^{\circ}33$

($l = 2$, $V = 100$, $p = 5$, $T = 20^{\circ}$, $A = - 2^{\circ}2'$)

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.118	0.324
Trouvé.....	0.0755	0.2095
Calculé.....	0.077	0.212

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai..	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0296	0.0296
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :	I	II
Prise d'essai.....	0.906	0.923
Trouvé.....	0.061	0.066
Calculé.....	0.063	0.065

Quatrième échantillon

Sel cristallisé soluble dans 15 parties d'eau, en donnant une solution faiblement acide.

1° POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = - 20^{\circ}33$.

($A = - 2^{\circ}2'$, $T = 20$, $l = 2$, $V = 100$, $p = 5$).

2° DOSAGE DE LA STRYCHINE :	I	II
Prise d'essai	0.132	0.201
Trouvé.....	0.084	0.1285
Calculé.....	0.086	0.131

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :

	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0337	0.0339
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :

	I	II
Prise d'essai.....	1.0035	0.896
Trouvé.....	0.069	0.065
Calculé.....	0.07	0.064

On voit que cet échantillon renferme un excès notable d'arsenic. La moyenne des deux dosages précédents nous fournit le chiffre de 0.0338 pour une prise d'essai de 0.20, au lieu de 0.0294, chiffre que prévoit la théorie. Le pourcentage en arsenic est donc de 16.9 o/o au lieu de 14.7 chiffre théorique. Le dosage de l'acidité nous montre que le sel renferme un excès d'acide méthylarsinique.

5° DOSAGE DE L'ACIDE MÉTHYLARSINIQUE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.50	0.40
Trouvé.....	0.1568	0.126
Calculé.....	0.1372	0.1098

Il y a concordance parfaite entre la teneur en arsenic fournie par le dosage direct de cet élément et la quantité d'acide méthylarsinique trouvée par titrage de l'acidité. Exprimons en effet en arsenic les chiffres trouvés plus haut pour l'acide méthylarsinique. Les valeurs de

0.1568 (fournie par le premier dosage) et de 0.126 (fournie par le second) correspondent respectivement à :

$$\frac{0,1568 \times 75 \times 100}{140 \times 0,5} \text{ soit } 16,8 \text{ 0/0 d'arsenic}$$

et $\frac{0,126 \times 75 \times 100}{140 \times 0,4} \text{ soit } 16,87 \text{ 0/0 d'arsenic.}$

chiffres voisins de celui fourni par le dosage direct de cet élément (16.9 0/0).

Il s'agit donc d'un sel impur renfermant une petite quantité d'acide méthylarsinique non combiné. Cherchons à comprendre pourquoi cet acide a été ajouté au cours de la préparation. Il nous faut pour cela anticiper sur nos résultats ultérieurs : nous verrons plus loin que la dissolution d'une molécule de strychnine au moyen d'une molécule d'acide méthylarsinique dissoute dans l'alcool fort, s'effectue à chaud très rapidement, et que la solution obtenue laisse déposer par refroidissement du méthylarsinate acide de strychnine cristallisé, pur de tout excès d'acide. On arrive au même résultat en employant l'alcool faible : une molécule d'acide méthylarsinique en solution dans l'alcool à 50°, à 45°, à 30°, dissout encore à l'ébullition une molécule de strychnine, et le sel obtenu par cristallisation ne renferme pas trace d'acide méthylarsinique libre. Il faut seulement, pour obtenir la dissolution de la strychnine, employer une plus grande quantité d'alcool et prolonger plus longtemps l'ébullition.

Dans l'eau distillée, au contraire, il est impossible, comme nous allons le voir, de dissoudre une molécule de strychnine avec une molécule d'acide méthylarsini-

que : il faut, pour y parvenir, ajouter un excès notable d'acide et ce procédé ne permet pas d'obtenir du méthylarsinate de strychnine pur. En effet, le méthylarsinate de strychnine et l'acide méthylarsinique étant tous deux très solubles dans l'eau et peu solubles dans l'alcool, on ne peut songer à les séparer pratiquement l'un de l'autre par cristallisation fractionnée : le produit final reste toujours souillé d'un peu d'acide méthylarsinique libre. La présence de cette impureté dans le produit commercial peut donc tenir au mode de préparation.

Quoi qu'il en soit d'ailleurs, les conclusions que l'on peut tirer de cette étude sont très nettes :

1° Le méthylarsinate de strychnine utilisé en thérapeutique, n'est pas le sel bibasique renfermant 77.49 o/o de strychnine, décrit par M. BARTHÉ et mentionné par les *Traité de Pharmacie chimique*. C'est le sel monobasique ou acide renfermant seulement 65.49 o/o de strychnine. L'importance de cette première conclusion qui conduit à modifier la posologie de ce dérivé, est évidente, si on songe à la grande activité des sels de strychnine ;

2° Ce sel n'est pas identique non plus au méthylarsinate acide décrit par M. VITALI, dont il diffère par sa grande solubilité dans l'eau. En présence de ces résultats, nous nous sommes attaché enfin à préparer à l'état de pureté le méthylarsinate acide de strychnine. Nous allons indiquer maintenant le mode de préparation de ce dérivé et décrire ses principaux caractères.

CHAPITRE SECOND

PRÉPARATION DU MÉTHYLARSINATE ACIDE DE STRYCHNINE

L'acide méthylarsinique en solution aqueuse ne dissout pas sensiblement de strychnine à froid. A l'ébullition la dissolution de la strychnine s'effectue lentement ; mais on ne peut arriver néanmoins, en restant dans les limites de dilution convenables, à dissoudre à l'ébullition une molécule de strychnine au moyen d'une molécule d'acide méthylarsinique : il faut, pour y parvenir, ajouter un excès d'acide.

Nous avons en effet dissous 1 gr. 40 (soit un centième de molécule) d'acide méthylarsinique pur dans 1.000 gr. d'eau distillée. Après avoir porté à l'ébullition, nous avons ajouté peu à peu la quantité correspondante, soit 3 gr. 34 (ou un centième de molécule) de strychnine pure très finement pulvérisée. Nous avons maintenu l'ébulli-

tion pendant 6 heures en remplaçant l'eau qui s'évaporait. Au bout de ce temps la dissolution de la strychnine n'était pas achevée. Il n'est donc pas possible de préparer le méthylarsinate de strychnine de cette façon.

La réaction s'effectue facilement, au contraire, en milieu alcoolique. On dissout 14 gr. (soit un dixième de molécule) d'acide méthylarsinique pur et sec dans 100 cc. d'eau distillée ; on ajoute ensuite 1.500 cc. d'alcool à 95°. On porte à l'ébullition, puis on ajoute peu à peu 33 gr. 40 de strychnine pure et sèche bien pulvérisée. On prolonge l'ébullition pendant quelques minutes après dissolution complète de la strychnine, puis on fait cristalliser la liqueur claire obtenue.

Cette liqueur, abandonnée dans un cristalliseur à la température du laboratoire, laisse déposer par refroidissement du méthylarsinate de strychnine cristallisé en tables rectangulaires très nettes. Cette première cristallisation s'effectue d'abord rapidement, car le méthylarsinate acide de strychnine est, comme nous le verrons plus loin, peu soluble à froid dans l'alcool fort ; puis, elle se ralentit au fur et à mesure que le titre de l'alcool s'affaiblit par évaporation ; le sel étant assez soluble dans l'alcool faible et très soluble dans l'eau. On observe bientôt un temps d'arrêt pendant lequel il ne se forme que quelques cristaux ; puis, lorsque les eaux-mères sont suffisamment concentrées, le sel se dépose de nouveau, mais il cristallise alors en longues aiguilles soyeuses, groupées en houppes.

Il est donc facile de séparer ces deux formes du méthylarsinate de strychnine, en décantant les eaux-mères

quand la première cristallisation est achevée. Il est d'ailleurs préférable de concentrer ensuite ces eaux-mères le plus rapidement possible, en utilisant le vide sulfurique, car lorsque leur évaporation se prolonge trop longtemps à l'air libre, le sel qui se dépose s'altère et jaunit par places.

Nous nous sommes attaché à séparer ces deux formes du produit obtenu, pour les analyser séparément, parce que nous pensions qu'elles pouvaient différer l'une de l'autre : par leur degré d'hydratation par exemple. L'analyse n'a pas confirmé cette hypothèse ; elle nous a montré au contraire qu'il ne s'agissait que de deux aspects différents d'un même composé.

Il est bien évident enfin que si on ne veut pas séparer les deux formes du sel, on peut récupérer une partie de l'alcool employé en distillant celui-ci au bain-marie. Le sel cristallise ensuite rapidement de la solution ainsi concentrée en aiguilles plus ou moins longues.

Pour déterminer la composition du sel ainsi préparé, nous avons dosé, comme pour les méthylarsinates du commerce, et en employant les mêmes méthodes d'analyse : l'eau, l'arsenic et la strychnine. Nous avons complété l'analyse par la détermination du pouvoir rotatoire spécifique. Voici les résultats des analyses effectuées d'abord sur la première forme, puis sur la seconde.

Analyse de la première forme cristalline

Sel cristallisé dans l'alcool fort en tables parallépipédiques incolores.

1° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :			I	II
Prise d'essai	1.005	0.911		
Trouvé	0.076	0.063		
Calculé	0.078	0.064		
2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :			I	II
Prise d'essai	0.200	0.314		
Trouvé	0.130	0.204		
Calculé	0.131	0.205		
3° DOSAGE DE L'ARSENIC			I	II
Prise d'essai	0.20	0.20		
Trouvé	0.0296	0.0294		
Calculé	0.0294	0.0294		
4° TITRAGE DE L'ACIDE MÉTHYLARSINIQUE :			I	II
Prise d'essai	0.50	0.40		
Trouvé	0.136	0.1106		
Calculé	0.138	0.1098		
5° DÉTERMINATION DU POUVOIR ROTATOIRE :				
(p = 5, V = 100, l = 2, T = 20, A = — 2° 6') d'où $\alpha_D = - 21^\circ$				

Analyse de la deuxième forme cristalline

Sel en aiguilles soyeuses, incolores et légères.

1° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :			I	II
Prise d'essai	0.732	0.997		
Trouvé	0.048	0.071		
Calculé	0.051	0.070		
2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :			I	II
Prise d'essai	0.20	0.321		
Trouvé	0.1287	0.2086		
Calculé	0.130	0.210		

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :

	I	II
Prise d'essai	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0288	0.0294
Calculé.....	0.0294	0.0294

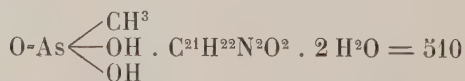
4° TITRAGE DE L'ACIDE MÉTHYLARSINIQUE :

	I	II
Prise d'essai	0.50	0.40
Trouvé.....	0.135	0.110
Calculé	0.137	0.1098

5° DÉTERMINATION DU POUVOIR ROTATOIRE :

(l = 2, T = 20, p = 5, V = 100, A = - 2° 6') d'où $\alpha_D = - 21^\circ$

Il résulte de ces analyses, d'abord que ces deux formes cristallines de méthylarsinate de strychnine pur ont exactement la même composition chimique, et que cette composition permet d'attribuer à ce dérivé la formule suivante :



ce qui correspond à une teneur en eau de 7. 05 o/o, en strychnine de 65. 49 o/o, en arsenic de 14. 70 o/o ou en acide méthylarsinique de 27. 45 o/o.

Propriétés du méthylarsinate acide de strychnine

Nous savons déjà que ce sel se présente sous deux formes différentes suivant la nature du solvant qui a servi à l'obtenir. Il cristallise de sa solution saturée dans l'alcool fort en petites tables parallélipédiques ; dans

l'alcool faible et dans l'eau il cristallise au contraire en aiguilles plus ou moins longues, souvent groupées en houppes soyeuses. Il est incolore ; il se dissout dans 14.5 parties d'eau à 20° et 145 parties d'alcool à 95° froid ; il est plus soluble dans l'alcool bouillant, peu soluble dans le chloroforme ; il est presque insoluble dans l'éther pur. Le méthylarsinate de strychnine se conserve bien à la température ordinaire, mais il s'altère beaucoup quand on le chauffe à sec au-dessus de 60°, brunit, perd son aspect cristallin ; à 100° la décomposition paraît complète.

Il est lévogyre. Pour une solution aqueuse à 5 o/o, examinée dans un tube de 2 déc. à la température de 20-25°, la déviation a été trouvée égale à $-2^{\circ} 6'$ ce qui donne pour le pouvoir rotatoire spécifique la valeur $\alpha_D = -21^{\circ}$.

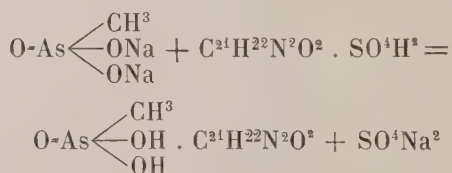
Il brûle sur la lame de platine en dégageant l'odeur de cacodyle et sans laisser de résidu. La solution aqueuse au centième fournit les réactions générales des méthylarsinates : l'azotate d'argent donne un précipité blanc, cristallin en présence d'un excès de réactif. Le bichlorure de mercure et le nitrate de plomb donnent des précipités blancs. L'azotate d'urane donne un précipité jaune pâle. Les réactifs généraux des alcaloïdes précipitent aussi la solution aqueuse de méthylarsinate de strychnine, et l'on peut effectuer les réactions classiques de cet alcaloïde directement avec cette solution.

Cette étude nous montre qu'il existe au moins un sel de strychnine bien défini de l'acide méthylarsinique, le sel acide, auquel correspondent parfaitement les pro-

duits du commerce. Tous les sels commerciaux que nous avons examinés étaient cristallisés en aiguilles légères, ils avaient donc été préparés dans l'alcool faible et peut-être même, ceux qui renfermaient un excès d'acide méthylarsinique, avaient-ils été, comme nous l'avons déjà fait remarquer, obtenus par union directe dans l'eau de l'acide avec la base.

Préparation par double décomposition

Nous allons montrer, pour terminer ce chapitre, qu'on peut obtenir du méthylarsinate de strychnine assez pur en décomposant le sulfate acide de strychnine par le méthylarsinate disodique, suivant l'équation :



Ce mode d'obtention, qui n'offre d'ailleurs qu'un intérêt théorique, a été indiqué par VITALI, dont nous avons tenu à répéter les expériences, car le dérivé obtenu ainsi par cet auteur diffère notablement du sel pur que nous venons de décrire. Il est en effet, d'après VITALI, fort peu soluble dans l'eau qui n'en dissout qu'une partie pour 600 parties environ à la température ordinaire. Or, la double décomposition, réalisée avec des sels purs, nous a conduit au contraire, comme nous allons le voir, à un sel absolument identique à celui que nous avons

préparé par union directe, et très soluble dans l'eau par conséquent.

Rappelons brièvement la technique suivie par VITALI, technique que nous avons déjà mentionnée précédemment d'ailleurs. On pèse une quantité de méthylarsinate disodique un peu supérieure à celle théoriquement nécessaire (nous allons voir pourquoi tout à l'heure). On dissout ce sel dans cent parties d'eau distillée et on verse la solution dans le sulfate acide de strychnine, dissous également dans cent parties d'eau. Il se fait un précipité, constitué, d'après VITALI, par le méthylarsinate de strychnine peu soluble dans l'eau. On évapore le tout à sec. On reprend le résidu par l'alcool anhydre bouillant qui ne dissout que le sel de strychnine. On filtre pour séparer le sulfate de soude, puis on fait cristalliser la liqueur par évaporation.

Il est nécessaire, d'après VITALI, d'employer une quantité de méthylarsinate disodique un peu supérieure à celle théoriquement nécessaire, pour assurer la décomposition totale du sulfate de strychnine et éviter ainsi, ajoute l'auteur, que le produit final, le méthylarsinate de strychnine, ne soit souillé d'un peu de sulfate de strychnine ayant échappé à la réaction. Ce dernier composé, soluble dans l'alcool, passerait en effet dans la liqueur filtrée après la reprise par l'alcool bouillant du résidu de l'évaporation à sec de la liqueur aqueuse renfermant les produits de la réaction. L'excès de méthylarsinate de soude reste au contraire sur le filtre, ce sel étant insoluble dans l'alcool bouillant.

Nous allons voir que c'est en réalité l'emploi de ce

léger excès de méthylarsinate disodique qui détermine seul la formation d'un précipité, quand on mélange la solution de méthylarsinate disodique avec celle de sulfate acide de strychnine.

Nous avons opéré comme l'indique VITALI, en utilisant le sulfate acide de strychnine du commerce, mais nous nous sommes assuré au préalable que ce sel, peu utilisé en pharmacie, était pur, en y dosant la strychnine. Ceci est très important, car nous montrerons dans le chapitre suivant que l'emploi d'un sulfate acide de strychnine mélangé de sulfate neutre, nous aurait conduit à un méthylarsinate de strychnine souillé de strychnine libre, et peu soluble dans l'eau par conséquent.

Le sulfate acide de strychnine retient théoriquement deux molécules d'eau. Nous avons commencé par déterminer la teneur en eau du sulfate employé, en desséchant une prise d'essai de 0.501 à l'étuve à $+ 100^{\circ}$, jusqu'à poids constant : la perte en eau a été de 0.04, soit 8 o/o. Nous avons alors pesé 0.375 de sulfate hydraté, correspondant à 0.345 de sel anhydre, dans lequel nous avons dosé la strychnine. La prise d'essai en contenait 0.2645.

Or, le sulfate acide de strychnine anhydre contient théoriquement 77.31 o/o de base, ce qui, pour une prise d'essai de 0.345, donne le chiffre théorique de 0.2667. Le sulfate de strychnine ne renfermait donc pas de strychnine en excès de la quantité théorique, c'est-à-dire pas de sulfate neutre. Nous avons ensuite pesé une quantité de ce sel correspondant exactement à un centième de molécule (ou 4 gr. 32) de sel anhydre que nous

avons dissous dans cent parties d'eau. Nous avons également dissous dans cent parties d'eau la quantité de méthylarsinate disodique correspondant à un centième de molécule de sel anhydre, et mélangé à froid les deux solutions.

Il ne s'est pas produit de précipité. Ceci ne nous a pas surpris, car nous savions déjà que le méthylarsinate de strychnine est très soluble dans l'eau, et parce que nous avons vérifié, d'autre part, qu'il n'est pas décomposé en solution aqueuse par le sulfate de soude ajouté en proportion équimoléculaire, condition réalisée précisément par la réaction de double décomposition. La liqueur était sensiblement neutre au tournesol. Nous avons constaté que l'addition d'un léger excès de méthylarsinate disodique, en rendant la liqueur alcaline, déterminait la précipitation de cette liqueur.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point en étudiant en détail dans le chapitre suivant l'action du méthylarsinate de soude sur le sulfate neutre de strychnine, mais nous pouvons déjà dire, anticipant sur nos résultats ultérieurs, que ce précipité est dû à la décomposition du méthylarsinate acide de strychnine formé par double décomposition, par le méthylarsinate de soude en excès ; décomposition qui se traduit par la formation d'un précipité de strychnine insoluble dans l'eau.

Il faut remarquer néanmoins que lorsqu'on reprend par l'alcool anhydre bouillant, ainsi que l'indique l'auteur, le résidu de l'évaporation à sec de la liqueur aqueuse renfermant les produits de la réaction, cette

petite quantité de strychnine libérée se combine forcément à nouveau avec l'acide méthylarsinique, libéré aussi quantitativement par rapport à la strychnine, pour redonner du méthylarsinate acide de strychnine. L'emploi de ce léger excès de méthylarsinate disodique ne peut donc expliquer le peu de solubilité dans l'eau du produit préparé par VITALI.

D'ailleurs, nous conformant à la technique de l'auteur, nous avons évaporé à sec la liqueur aqueuse renfermant tous les produits de la réaction et repris le résidu par l'alcool anhydre bouillant, puis nous avons filtré pour séparer le sulfate de soude. La liqueur alcoolique filtrée a cristallisé rapidement. Nous avons décanté les eaux-mères et analysé les cristaux obtenus, formés de tables parallépipédiques bien nettes, un peu colorées en jaune, solubles dans quinze parties d'eau. Voici le résultat de cette analyse :

1° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.111	0.321
Trouvé.....	0.071	0.2085
Calculé pour le sel acide.....	0.072	0.210

2° DOSAGE DE L'ARSENIC	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0291	0.0296
Calculé	0.0294	0.0294

3° POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = - 21^{\circ}1$

($V = 10$, $p = 0.315$, $T = 25^{\circ}$, $l = 2$, $A = - 1^{\circ} 20'$)

Il s'agit donc de méthylarsinate acide de strychnine parfaitement identique, par tous ses caractères au sel pur préparé par union directe, mais renfermant néanmoins de très légères traces de sulfate de soude.

Les eaux-mères, enfin, ont laissé cristalliser le même selen houppes soyeuses un peu colorées.

En résumé, la réaction de double décomposition nous a fourni un produit identique au méthylarsinate de strychnine obtenu par union directe, et comme lui très soluble dans l'eau. Le sel peu soluble décrit par VITALI était sans doute souillé de strychnine libre (cette base étant presque insoluble dans l'eau, il suffit évidemment que le méthylarsinate de strychnine en renferme des traces pour que sa solubilité dans l'eau devienne très faible). D'où pouvait provenir cette strychnine libre ? Nous avons déjà dit qu'elle ne pouvait être attribuée à l'emploi d'un léger excès de méthylarsinate disodique, mais nous montrerons plus loin que la double décomposition effectuée entre le méthylarsinate disodique et le sulfate neutre de strychnine fournit un mélange de méthylarsinate acide de strychnine et de strychnine libre, peu soluble dans l'eau par conséquent. Les choses se passent évidemment de la même manière si on fait réagir sur le méthylarsinate disodique un mélange de sulfate acide de strychnine et de sulfate neutre, ou, ce qui revient au même, du sulfate acide de strychnine impur, renfermant du sulfate neutre, même en très faible proportion. C'est pour cela, comme nous l'avons fait remarquer tout-à-l'heure, que nous avons dosé avec soin la strychnine dans le sulfate acide employé par nous pour

étudier cette double décomposition : cela permet peut-être d'expliquer que VITALI ait été amené à décrire un méthylarsinate acide de strychnine peu soluble dans l'eau.

CHAPITRE TROISIÈME

ESSAIS DE PRÉPARATION DU MÉTHYLARSINATE NEUTRE DE STRYCHNINE

Nous allons exposer maintenant les opérations que nous avons effectuées dans le but de préparer le méthylarsinate neutre de strychnine.

ESSAI D'OBTENTION DU MÉTHYLARSINATE NEUTRE DE STRYCHNINE PAR SATURATION DE L'ACIDE AVEC DEUX MOLECULES DE BASE.

Pour préparer le méthylarsinate neutre de strychnine, nous avons d'abord essayé, suivant les indications de M. Barthe (1) de saturer à l'ébullition en milieu hydroalcoolique une molécule d'acide méthylarsinique par deux molécules de strychnine. Nous avons pesé 1 gr. 40 (soit un centième de molécule) d'acide méthylarsinique pur et

(1) BARTHE. *Bulletin des travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 1904, p. 118.

sec que nous avons dissous dans 25 cc. d'eau ; nous avons ajouté 500 cc. d'alcool à 95°. La liqueur étant portée à l'ébullition, nous avons ajouté peu à peu 6 gr. 68 (soit deux centièmes de molécule) de strychnine pure et sèche, finement pulvérisée. La dissolution de la strychnine s'effectue lentement et nécessite une agitation continue, mais elle est complète au bout de peu de temps. La solution claire obtenue, abandonnée dans un cristalliseur à la température du laboratoire (25° environ) laisse déposer en 24 heures des cristaux incolores, prismatiques, très bien formés. Cette première cristallisation est suivie presque aussitôt d'une seconde au cours de laquelle il se dépose un mélange de cristaux prismatiques semblables aux précédents et de tables parallépipédiques ressemblant parfaitement à celles qu'on obtient par cristallisation du méthylarsinate acide de strychnine dans l'alcool fort. Après 4 à 5 jours enfin, il se dépose de longues aiguilles incolores, soyeuses, groupées en houppes.

Ayant constaté dans cette première expérience que la cristallisation se faisait en plusieurs fois, nous avons décidé d'analyser séparément les différents cristaux formés et dans ce but nous avons recommencé l'expérience précédente en opérant dans les mêmes conditions ; mais nous avons séparé par décantation des eaux-mères les cristaux obtenus au cours de la première et de la seconde cristallisation.

Nous avons pu déterminer ainsi la composition des trois variétés de cristaux obtenus. Voici les résultats que nous a fournis l'analyse de ses trois portions.

Analyse de la première portion

Les cristaux sont prismatiques, incolores, insolubles dans l'eau froide, l'alcool absolu, l'éther anhydre, un peu solubles dans l'alcool à 90° froid, davantage à l'ébullition. Ils se dissolvent dans 6 à 7 parties de chloroforme.

Ces caractères sont ceux de la strychnine. Cependant ils pourraient appartenir au méthylarsinate neutre de strychnine que nous pensions d'abord avoir préparé, aussi avons-nous commencé l'analyse par le dosage de la strychnine :

Prise d'essai.....	0.293
Trouvé	0.291
Calculé pour le sel neutre.	0.227

Le produit paraissait donc constitué par de la strychnine pure. Nous avons alors pratiqué la recherche de l'arsenic. Une prise d'essai de 0.50 a été dans ce but lavée rapidement à l'eau distillée (la cristallisation s'étant faite dans une liqueur renfermant de l'acide méthylarsinique et du méthylarsinate de strychnine, le produit pouvait en être souillé) et traitée par le nitrate de magnésie en présence de magnésie suivant la technique que nous avons déjà décrite. Les cendres blanches obtenues ont été dissoutes au bain-marie dans 50 cc. d'acide chlorhydrique dilué et la solution a été partagée en deux portions. Dans la première, on a recherché l'arsenic au moyen du réactif de Bougault : cette recherche a donné un résultat négatif. Dans la seconde portion convena-

blement diluée on a fait passer de l'hydrogène sulfuré à refus : il ne s'est pas produit de précipité.

Les cristaux analysés ne renfermaient donc pas d'arsenic. Ils ne pouvaient être formés, par conséquent, que de strychnine pure ; l'analyse organique a confirmé cette conclusion.

Poids de substance.	0.1782
Eau trouvée	0.105
Acide carbonique trouvé	0.4908
Hydrogène..... 6.5 0/0 (calculé 6.58 0/0)	
Carbone 75.12 0/0 (calculé 75.44 0/0)	

Analyse de la seconde portion.

Nous avons dit que la seconde fraction était constituée par un mélange de cristaux, les uns en tables parallépipédiques, les autres en prismes rhomboïdaux. Le mélange ne se dissout que partiellement dans l'eau : les cristaux prismatiques y sont en effet parfaitement insolubles ; il nous a donc été facile, en reprenant par l'eau et filtrant, de les séparer pour en faire l'analyse : nous avons vérifié ainsi qu'ils étaient, comme les précédents, constitués par de la strychnine pure.

D'autre part, la liqueur filtrée, concentrée par évaporation, a cristallisé rapidement en longues aiguilles soyeuses que nous avons desséchées à l'air libre et dans lesquelles nous avons d'abord recherché l'arsenic. Cette recherche ayant donné un résultat positif, nous avons dosé l'arsenic, la strychnine, et déterminé le pouvoir rotatoire du produit obtenu :

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai.....	0.153	0.124
Trouvé.....	0.098	0.0795
Théorique pour le sel monobasi- que.....	0.100	0.081
Théorique pour le sel bibasique.	0.1185	0.096

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0296	0.0294
Calculé pour le sel monobasique.	0.0294	0.0294
Calculé pour le sel bibasique...	0.017	0.017

DÉTERMINATION DU POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = -21^{\circ},1$

($p = 5$, $V = 100$, $T = 25^{\circ}$, $l = 2$, $A = -2^{\circ} 7'$)

La partie soluble dans l'eau est donc constituée par du méthylarsinate acide de strychnine.

On voit donc que le mélange de cristaux constituant la seconde fraction ne renferme pas de méthylarsinate bibasique, mais seulement de la strychnine non combinée et du méthylarsinate acide de strychnine. On pourrait objecter à la vérité que le méthylarsinate neutre, s'il s'en était formé, aurait pu être dissocié ainsi lors de la dissolution partielle dans l'eau, effectuée avant l'analyse pour séparer la strychnine insoluble du produit soluble à analyser. La strychnine provenant de cette dissociation serait évidemment restée sur le filtre, mélangée avec celle provenant de la cristallisation directe de la liqueur alcoolique, tandis que le méthylarsinate acide aurait passé dans la liqueur filtrée. Pour répondre à cette objection,

nous avons prélevé dans le mélange de cristaux, au moyen d'une petite pince, et en nous aidant de la loupe, une prise d'essai constituée uniquement par des cristaux prismatiques. Cette prise d'essai, qui pesait 0.202, a été dissoute dans Q. S. d'eau distillée pour faire exactement 10 cc. La solution obtenue était parfaitement claire : il ne s'était donc pas fait de dissociation aboutissant à la formation de strychnine. Nous avons examiné cette solution au polarimètre : le pouvoir rotatoire a été trouvé égal à $-20^{\circ} 5$. ($l = 2$, $V = 10$, $T = 20^{\circ}$, $A = -1^{\circ} 12'$).

Sur une seconde prise d'essai prélevée de la même manière, nous avons effectué le dosage de la strychnine :

Prise d'essai.....	0.1925
Trouvé.....	0.125
Calculé pour le sel monobasique.....	0.126
Calculé pour le sel bibasique.....	0 149

La seconde portion est donc constituée sans aucun doute par un mélange de strychnine pure et de méthylarsinate acide de strychnine cristallisé en tables parallélipédiques ; ce qui ne doit pas nous surprendre, puisque la seconde cristallisation s'effectuant rapidement, le sel s'est déposé de sa solution dans l'alcool fort.

Analyse de la troisième portion

Cette portion homogène est, comme nous l'avons déjà dit, constituée par les cristaux en houppes soyeuses qui se déposent en dernier lieu. Ces cristaux ne sont autre

chose que du méthylarsinate acide de strychnine comme le prouve l'analyse suivante :

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai.....	0.121	0.1315
Trouvé.....	0.0775	0.086
Calculé pour le sel acide.....	0.079	0.086

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0292	0.0292
Calculé pour le sel acide.....	0.0294	0.0294

*
* *

En résumé, ce premier essai de préparation du méthylarsinate neutre de strychnine nous montre qu'il est impossible de fixer à l'ébullition deux molécules de strychnine sur une molécule d'acide méthylarsinique dissoute dans l'alcool fort. La combinaison des deux corps n'est jamais complète. L'acide méthylarsinique ne fixe qu'une molécule de strychnine pour donner le sel acide que nous avons décrit précédemment et le reste de la strychnine se précipite à l'état libre. Nous avons répété cette expérience en employant des alcools à différents titres, mais sans prolonger l'ébullition : nous sommes arrivé à des résultats identiques.

Nous avons alors essayé de réaliser la combinaison en prolongeant longtemps l'ébullition. Dans ce but, après avoir dissous comme précédemment l'acide et la base dans l'alcool fort, nous avons relié le ballon contenant la solution à un réfrigérant ascendant et chauffé à l'ébulli-

tion au bain-marie pendant dix heures. La solution s'est peu à peu colorée en jaune. Nous l'avons abandonnée à la température du laboratoire en surveillant la cristallisation, et nous avons pu, comme dans l'expérience précédente, séparer trois portions constituées, la première par de la strychnine pure, la seconde par un mélange de strychnine et de méthylarsinate acide de strychnine cristallisé en tables rectangulaires ; la troisième enfin par du méthylarsinate acide de strychnine pur, cristallisé en houppes soyeuses. Nous avons en effet analysé séparément ces trois portions. Voici les résultats de ces analyses :

Analyse de la première portion

Cristaux prismatiques, insolubles dans l'eau, l'alcool et l'éther, solubles dans le chloroforme.

La recherche de l'arsenic a donné un résultat négatif. Il s'agit donc de strychnine pure, ce que confirme l'analyse organique :

Poids de substance.....	0.20
Eau trouvée.....	0.1192
Acide carbonique trouvé.....	0.555
Hydrogène.... 6.6 0/0 (calculé... 6.58 0/0)	
Carbone..... 75.6 0/0 (calculé... 75.44 0/0)	

Analyse de la seconde portion

Mélange de cristaux prismatiques insolubles dans l'eau et de cristaux parallélipédiques solubles.

On a repris le mélange par l'eau distillée et filtré la so-

lution. Les cristaux restés sur le filtre ne renferment pas d'arsenic : ils sont constitués par de la strychnine pure. Les cristaux solubles sont formés de méthylarsinate acide. En effet, la liqueur filtrée a donné par évaporation des aiguilles soyeuses, un peu colorées en jaune, que nous avons séchées à l'air libre, pulvérisées, et dans lesquelles nous avons dosé la strychnine et l'arsenic.

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I
Prise d'essai	0.1385
Trouvé.....	0.0906
Calculé pour le sel acide	0.0907

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I
Prise d'essai	0.20
Trouvé.....	0.0292
Calculé pour le sel acide	0.0294

Analyse de la troisième portion

Cette portion homogène est constituée par des cristaux faiblement colorés en jaune, en aiguilles groupées, solubles dans l'eau. Il s'agit évidemment de méthylarsinate acide de strychnine et nous nous sommes contenté, pour le démontrer, d'examiner au polarimètre la solution aqueuse à 5 o/o. Le pouvoir rotatoire spécifique a été trouvé égal à $-20^{\circ}3$. Ce chiffre nous montre que le produit examiné est bien le sel de strychnine acide de l'acide méthylarsinique.

Cette seconde expérience nous conduit donc au même résultat que la précédente. Nous en concluons donc qu'il est impossible de fixer directement plus d'une molécule

de strychnine sur une molécule d'acide méthylarsinique dissous, même si on prolonge très longtemps l'ébullition : la moitié de la strychnine mise en œuvre se sépare à l'état libre lors de la cristallisation, puis il se dépose du méthylarsinate acide.

La préparation du méthylarsinate neutre de strychnine paraissant impossible par union directe, nous avons cherché à obtenir ce dérivé en employant d'autres méthodes que nous allons exposer dans la suite. Nous tenons cependant, avant de continuer, à rapprocher le résultat que nous venons d'obtenir de celui auquel est arrivé M. ROGIER (1) dans l'étude du glycérophosphate de strychnine. M. ROGIER n'a pas pu obtenir le glycérophosphate neutre de strychnine. Il a constaté, comme nous venons de le faire pour l'acide méthylarsinique, que lorsqu'on essayait de saturer l'acide glycérophosphorique bibasique par deux molécules de strychnine, la moitié de la strychnine mise en œuvre se séparait lors de la cristallisation, et que la réaction conduisait toujours au glycérophosphate acide.

Nous avons déjà fait remarquer au début de cette étude que l'acide méthylarsinique avait deux acidités inégales, l'une forte et l'autre faible. MM. ASTRUC et BAUD (2) ont déterminé les chaleurs de neutralisation des deux fonctions acide de l'acide méthylarsinique et trouvé 15 calories 43 pour la première et 11 calories 93 pour la seconde.

(1) ROGIER : *Etude sur les glycérophosphates*. (Paris, Gauthier-Villars, 1912).

(2) ASTRUC et BAUD : *C. R.* 1904, t. 139, 212.

D'autre part, les chaleurs de neutralisation des deux acidités libres de l'acide glycérophosphorique ont été déterminées par MM. IMBERT et BELUGOU (1). Ces auteurs ont montré que dans l'acide glycérophosphorique, l'éthérification de la glycérine était réalisée par la plus faible des trois fonctions acide de l'acide phosphorique, celle qui n'a que la valeur d'une fonction phénol; de sorte que les deux acidités restant libres dans l'acide glycérophosphorique formé, sont comme pour l'acide méthylarsinique une acidité forte dont la chaleur de neutralisation est égale à 14 calories 7, et une acidité faible voisine de 11 calories.

Les valeurs respectives des acidités correspondantes de l'acide méthylarsinique et de l'acide glycérophosphorique sont donc absolument comparables, ce qui explique que ces deux acides se conduisent de la même manière quand on les fait réagir sur la strychnine, et ne donnent avec cette base qu'un sel monobasique.

Nous verrons plus loin que l'acide phénylarsinique se conduit de la même manière.

ESSAI DE PRÉPARATION DU MÉTHYLARSINATE NEUTRE DE STRYCHNINE PAR DIGESTION PROLONGÉE DU SEL AVEC UN EXCÈS DE STRYCHNINE.

Une méthode analogue a été utilisée par ANDERSON (2) pour la préparation du phosphate bibasique de strychnine décrit pour la première fois par cet auteur.

(1) IMBERT et BELUGOU : *C. R.*, 13 décembre 1897.

(2) ANDERSON : *The quart. journal of the chemical Society*. T. I p. 55.

En faisant digérer, dit ANDERSON, de la strychnine en poudre fine dans une solution de phosphate monobasique de strychnine, la combinaison renfermant deux molécules d'alcaloïde prend naissance et se dépose sous forme de tables irisées rectangulaires, minces, peu solubles dans l'eau. Une très longue digestion est cependant nécessaire, (l'auteur n'en précise pas la durée et n'en fixe pas la température) ; il est impossible au surplus, ajoute-t-il, de transformer intégralement le sel monobasique en sel bibasique : Une quantité considérable du premier reste toujours en solution, mais la séparation des deux sels par cristallisation est cependant facile, car le sel monobasique est beaucoup plus soluble que le sel bibasique.

Nous avons essayé de préparer le méthylarsinate neutre de strychnine en employant une méthode analogue à celle d'Anderson. Dans ce but, nous avons dissous 5 gr. 10 (ou un centième de molécule) de méthylarsinate acide de strychnine pur dans 1000 gr. d'eau distillée. Nous avons ajouté 3 gr. 34 (soit un centième de molécule) de strychnine pure, finement pulvérisée. Le mélange a été mis à digérer pendant huit jours à la température de 80°. Nous avons soin d'agiter de temps en temps et de remplacer l'eau qui s'évaporait. Au bout de ce temps, la liqueur qui s'était peu à peu colorée en jaune, a été filtrée sur un filtre taré. Le filtre a été séché à 100° et pesé : l'augmentation de poids était de 3 gr. 20 environ.

Le produit resté sur le filtre avait tous les caractères de la strychnine et ne renfermait que des traces d'arse-

nic. Comme, d'autre part, le poids de la strychnine retrouvée intacte après l'opération correspondait sensiblement au poids de strychnine ajouté en excès, nous en avons conclu que cet alcaloïde ne se dissolvait pas par digestion dans la solution de méthylarsinate acide. D'ailleurs, la liqueur filtrée, abandonnée à la température du laboratoire, a laissé cristalliser du méthylarsinate acide de strychnine, un peu coloré en jaune par altération.

L'analyse nous a fourni en effet les chiffres suivants :

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

Prise d'essai	0.154
Trouvé.....	0.10
Calculé pour le sel acide	0.1008

DOSAGE DE L'ARSENIC :

Prise d'essai	0.20
Trouvé.....	0.0288
Calculé pour le sel acide	0.0294

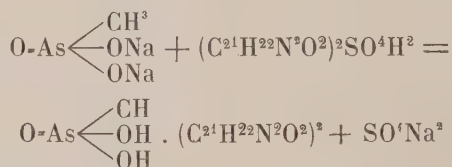
POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = -21^\circ 4$.

($p = 0.327$, $V = 10$, $A = -1^\circ 25'$, $l = 2$, $T = 20$)

La méthode par digestion ne permet donc pas d'obtenir le méthylarsinate neutre de strychnine. Nous avons alors essayé de le préparer par double décomposition.

ESSAI D'OBTENTION DU MÉTHYLARSINATE NEUTRE DE STRYCHNINE PAR DOUBLE DÉCOMPOSITION ENTRE LE MÉTHYLARSINATE DISODIQUE ET LE SULFATE NEUTRE DE STRYCHNINE.

Comme nous l'avons déjà dit au début de ce travail, VITALI (1) aurait préparé le méthylarsinate neutre de strychnine par double décomposition suivant l'équation :



Rappelons brièvement la technique suivie par l'auteur, identique d'ailleurs à celle utilisée par lui pour la préparation du méthylarsinate acide : On dissout des quantités équimoléculaires de chaque sel dans cent parties d'eau. On mélange les deux solutions. Il se produit un précipité constitué, d'après VITALI, par le méthylarsinate neutre de strychnine. On évapore à sec, puis on reprend le résidu pulvérisé par l'alcool anhydre bouillant : on filtre. La liqueur filtrée laisse cristalliser par refroidissement du méthylarsinate neutre de strychnine ; le sulfate de soude, insoluble dans l'alcool anhydre, restant sur le filtre. Il est nécessaire, précise l'auteur, d'employer un léger excès de méthylarsinate disodique pour

(1) VITALI. *Loc. cit.*

éviter que le produit final ne soit souillé d'un peu de sulfate de strychnine non décomposé. Ce dernier sel est en effet soluble dans l'alcool anhydre, tandis que le méthylarsinate disodique ne l'est pas.

Ce procédé, ajoute VITALI, a l'inconvénient d'exiger l'emploi d'alcool anhydre. Il est cependant nécessaire, d'après l'auteur, d'opérer de cette façon, car si on sépare plus simplement le méthylarsinate de strychnine précipité par filtration, puis qu'on le lave sur le filtre avec de l'eau distillée pour le séparer du sulfate de soude formé aussi dans la double décomposition, on constate, lorsque le lavage est terminé, que le précipité resté sur le filtre est constitué par de la strychnine pure ; et ceci, ajoute VITALI, parce que le méthylarsinate neutre de strychnine a été dissocié au cours du lavage en acide méthylarsinique soluble et strychnine insoluble.

Il est bien probable, en effet, que le méthylarsinate neutre de strychnine, s'il s'en formait dans les conditions de l'expérience, se dissocierait comme l'avait cru VITALI, par lavage sur le filtre. Nous sommes d'autant mieux porté à le croire que nous avons montré précédemment que l'arséniate bibasique de strychnine, se décomposait ainsi dans l'eau en sel monobasique soluble et strychnine insoluble ; mais dans l'expérience de VITALI, il ne se forme pas de méthylarsinate neutre insoluble : le précipité qui se fait quand on mélange les deux solutions est constitué, comme nous allons le montrer, par de la strychnine libre, et si on filtre la solution, on trouve cette strychnine sur le filtre avant comme après lavage.

Nous avons en effet suivi la technique de VITALI, mais nous avons surveillé la cristallisation et isolé les uns après les autres, pour les étudier séparément, les divers produits qui se déposent au cours de l'évaporation de la liqueur alcoolique.

Le méthylarsinate disodique cristallise avec cinq molécules d'eau de cristallisation, ainsi d'ailleurs que le sulfate neutre de strychnine. Ces sels ne sont pas efflorescents. Nous avons néanmoins préféré déterminer rigoureusement la teneur en eau des produits utilisés, de façon à être assuré d'en peser des quantités équimoléculaires.

Une prise d'essai de méthylarsinate disodique de 1 gr. chauffée à l'étuve à $+ 130^{\circ}$ a perdu 0 gr. 335 d'eau, le sel renfermait donc 66,5 o/o de méthylarsinate disodique anhydre.

Une prise d'essai de 1 gr. de sulfate de strychnine officinal, desséchée à l'étuve à $100-105^{\circ}$ à poids constant a perdu 0 gr. 11. Le sel renfermait donc 89 o/o de sulfate anhydre.

Nous avons alors pesé la quantité de méthylarsinate disodique correspondant à 2 centièmes de molécule de sel pur et anhydre, soit 5 gr. 533, que nous avons dissous dans 500 gr. environ d'eau distillée ; puis nous avons ajouté 0.10 de ce sel, ce qui représente le léger excès nécessaire, d'après VITALI, pour que la double décomposition soit certainement totale.

D'autre part, nous avons pesé la quantité de sulfate de strychnine hydraté correspondant à deux centièmes de molécule de sel pur et anhydre, soit 17 gr. 213 ; que

nous avons dissous dans 1700 gr. d'eau distillée environ, puis nous avons versé la première solution dans la seconde, ce qui a déterminé la formation d'un précipité cristallin. Nous avons évaporé à sec au bain-marie et pulvérisé le résidu que nous avons achevé de dessécher dans le vide sulfurique. La poudre obtenue a été traitée par 1500 gr. d'alcool bouillant pendant une demi-heure ; au bout de ce temps, on a filtré dans un grand cristallin.

La solution alcoolique a laissé déposer en douze heures de beaux cristaux prismatiques incolores, très bien formés. On a alors décanté les eaux-mères qui ont été remises à cristalliser et soumis cette première fraction à l'analyse. En voici le résultat :

Les cristaux sont insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, très solubles dans le chloroforme. Ils ne renferment pas d'arsenic et paraissent constitués, par conséquent, par de la strychnine pure. L'analyse organique confirme cette conclusion :

Prise d'essai.....	0.201
Eau trouvée.....	0.120
Acide carbonique trouvé	0.554
Hydrogène 6.63 0/0 (calculé 6.58 0/0)	
Carbone 75.16 0/0 (calculé 75.44 0/0)	

Les eaux-mères ont ensuite abandonné rapidement par évaporation spontanée, des cristaux en tables parallélipédiques bien formées, un peu colorées en jaune. Cette seconde cristallisation a été terminée en quatre jours. Au bout de ce temps, il s'est déposé quelques ai-

guilles soyeuses. On a décanté de nouveau les eaux-mères qui ont été soumises à une dernière cristallisation et procédé à l'analyse des cristaux obtenus dans lesquels la recherche de l'arsenic, pratiquée tout d'abord, avait donné un résultat positif.

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I
Prise d'essai.....	0.301
Trouvé... ..	0.1955
Calculé pour le sel acide.... .	0.197
Calculé pour le sel neutre.....	0.233

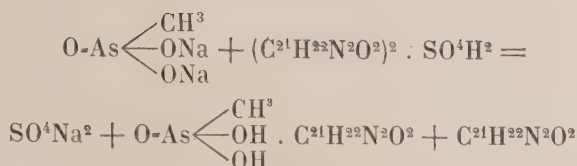
DOSAGE DE L'ARSENIC :	I
Prise d'essai.....	0.20
Trouvé	0.0296
Calculé pour le sel acide.....	0.0294
Calculé pour le sel neutre.....	0.0174

POUVOIR ROTATOIRE : $\alpha_D = -21^\circ$

($p = 0.5$ —, $V = 10$, $A = -2^\circ 6'$, $l = 2$, $T = 25^\circ$)

Il s'agit donc de méthylarsinate acide pur en tables rectangulaires, forme que prend ce sel quand il cristallise de sa solution saturée dans l'alcool fort. Les eaux-mères, enfin, ont laissé déposer le même sel cristallisé en aiguilles soyeuses, un peu colorées en jaune.

La double décomposition entre le méthylarsinate disodique et le sulfate neutre de strychnine ne conduit donc pas à un méthylarsinate neutre de strychnine insoluble comme l'avait pensé VITALI. Elle donne, comme toutes les réactions que nous avons essayées, d'ailleurs, le méthylarsinate acide suivant l'équation :



qui montre bien qu'une partie de la strychnine mise en œuvre, ne pouvant entrer en combinaison, précipite à l'état libre lors du mélange des deux composants. D'après cette équation, on devrait d'ailleurs retrouver à l'état libre la moitié exactement de la strychnine entrée en réaction à l'état de sulfate. C'est ce que nous avons voulu vérifier.

Pour cela, après avoir mélangé deux solutions, l'une de méthylarsinate de soude, l'autre de sulfate neutre de strychnine, dans les mêmes conditions que précédemment, c'est-à-dire en employant une quantité de méthylarsinate disodique un peu supérieure à celle que prévoit la théorie, nous avons laissé en contact pendant 24 heures pour que la réaction soit complète, puis recueilli le précipité de strychnine sur un filtre taré. Nous avons lavé ce précipité sur le filtre jusqu'à ce que les eaux de lavage ne renferment plus de sulfate de soude ; puis nous avons pesé le filtre préalablement séché à l'étuve à $+100^\circ$ à poids constant. Nous avons alors été surpris de constater que le poids de la strychnine précipitée était un peu supérieur à celui que prévoit la théorie, c'est-à-dire à la moitié de la strychnine entrée en réaction, et cela malgré le lavage effectué sur le filtre pour enlever le sulfate de soude, lavage pendant lequel il se dissout forcément un peu de strychnine, quelque

faible d'ailleurs que soit la solubilité dans l'eau de ce corps.

Cela est dû certainement à l'emploi d'un léger excès de méthylarsinate disodique, excès que VITALI considère, nous le répétons, comme nécessaire pour assurer la décomposition totale du sulfate de strychnine par le méthylarsinate de soude. Si on mélange en effet deux solutions renfermant en proportions rigoureusement équimoléculaires, l'une du sulfate de strychnine, l'autre du méthylarsinate disodique, il se précipite la moitié, et la moitié seulement, de la strychnine entrée en réaction à l'état de sulfate, comme il est facile de le vérifier en séparant cette strychnine par filtration, desséchant et pesant. Or, la liqueur filtrée contenant le méthylarsinate acide de strychnine et le sulfate de soude formés, dissous en proportion équimoléculaire comme le montre l'équation précédente, reste parfaitement claire. Mais si on lui ajoute un peu de méthylarsinate de soude, il se produit au contraire un nouveau précipité de strychnine, très lentement si on lui en ajoute très peu, plus rapidement dans le cas contraire : le méthylarsinate disodique décompose le méthylarsinate de strychnine et la base mise en liberté se précipite, tandis que l'acide méthylarsinique reste dissous.

Les choses se passent évidemment de la même manière si on effectue la double décomposition en présence d'un excès de méthylarsinate disodique, comme le recommande VITALI ; et l'on voit que cette réaction donne en définitive un mélange renfermant, outre le sulfate de soude, non seulement de la strychnine insoluble

ble et du méthylarsinate acide de strychnine dissous, mais même de l'acide méthylarsinique libre, puisque ce dérivé ne réagit pas, comme nous l'avons vu, sur la strychnine en milieu aqueux et froid, et ne peut se combiner de nouveau avec cette base que lorsqu'on reprend par l'alcool bouillant le résidu de l'évaporation à sec de la liqueur renfermant tous les produits de la réaction.

Nous avons tenu à étudier cette réaction en détail parce qu'on prépare souvent en pharmacie des solutions renfermant à la fois du sulfate de strychnine et du méthylarsinate disodique, et qu'on attribue simplement la précipitation de la strychnine à ce fait bien connu que le sulfate de strychnine est incompatible avec le méthylarsinate disodique, comme il l'est d'ailleurs avec l'arséniate, le phosphate, le glycérophosphate et le cacodylate de soude, et d'une manière générale avec tous les sels alcalins à acide faible, fortement ionisés en solution aqueuse et ayant par suite une réaction alcaline. La réaction, dans le cas présent, est, comme on le voit, plus compliquée, et quand le méthylarsinate disodique n'est pas en excès par rapport au sulfate de strychnine, la précipitation est due seulement au fait que la double décomposition qui se produit entre les deux sels fournit un méthylarsinate de strychnine soluble ne renfermant que la moitié de la strychnine du sulfate, tandis que l'autre moitié précipite à l'état libre. Si le sel alcalin est en excès, il se précipite plus de strychnine encore, car cet excès décompose en outre le méthylarsinate acide de strychnine produit par la réaction.

Enfin, il nous est facile de comprendre maintenant que VITALI ait trouvé à l'analyse de ce mélange de strychnine et de méthylarsinate acide, une quantité de strychnine correspondant sensiblement au chiffre que prévoit la théorie par le méthylarsinate neutre, et qu'il ait décrit ce dernier comme peu soluble dans l'eau : si on ne sépare pas en effet les différents produits qui se déposent au cours de l'évaporation de la liqueur alcoolique, on n'obtient, comme nous venons de le montrer, qu'un mélange de strychnine et de méthylarsinate acide, mélange peu soluble dans l'eau par conséquent.

TROISIÈME PARTIE

Etude du phénylarsinate de strychnine

Comme nous l'avons déjà dit au début de ce travail, ce sont les résultats obtenus par nous dans l'étude du méthylarsinate de strychnine qui nous ont amené à chercher si l'acide phénylarsinique ne se conduirait pas d'une façon différente vis-à-vis de la strychnine, et s'il n'en serait pas possible de fixer deux molécules de cette base sur une molécule d'acide phénylarsinique ; ce qui est théoriquement possible, puisque cet acide est bibasique. Nous avons vu que l'acide méthylarsinique se conduisait avec la strychnine tout à fait comme l'acide glycérophosphorique, ce qui peut s'expliquer par ce fait que les deux fonctions acide de ces dérivés ont respectivement des valeurs presque identiques. La valeur des fonctions acide de l'acide phénylarsinique n'a pas encore été déterminée ; on sait donc seulement qu'elles sont inégales, comme celles de l'acide arsénique dont il dé-

rive, et on peut supposer qu'elles sont, par analogie avec l'acide méthylarsinique, l'une forte et l'autre faible.

On pouvait penser néanmoins que la substitution d'un reste méthyle par un reste phényle, réalisée pour passer de l'acide méthyl à l'acide phénylarsinique, en rendant la molécule plus électro-négative, favoriserait la combinaison de cet acide avec la strychnine ; et qu'on pourrait obtenir le phénylarsinate bibasique de strychnine. Comme nous allons le voir, l'expérience n'a pas vérifié cette hypothèse. Nous avons constaté au contraire que l'acide phénylarsinique se conduisait avec la strychnine tout-à-fait comme l'acide méthylarsinique et ne donnait qu'un sel : le sel acide ou monobasique.

Nous avons d'ailleurs commencé par préparer et par étudier ce sel acide qui n'avait pas encore été obtenu. Nous allons indiquer son mode de préparation et ses principales propriétés.

L'acide phénylarsinique pur dont nous nous sommes servi avait été obligeamment mis à notre disposition par M. le Professeur BOUGAULT.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION ET PROPRIÉTÉS DU PHÉNYLARSINATE ACIDE DE STRYCHNINE

Ce sel ne peut être préparé en se servant de l'eau comme intermédiaire : il est, en effet, impossible de dissoudre à l'ébullition une molécule de strychnine, au moyen d'une molécule d'acide phénylarsinique en solution dans l'eau.

La combinaison s'effectue facilement au contraire dans l'alcool fort : On dissout 2 gr. 02 (ou un centième de molécule) d'acide phénylarsinique pur dans 300 cc. environ d'alcool à 80°. On ajoute 3 gr. 34 (ou un centième de molécule) de strychnine bien pulvérisée. On porte à l'ébullition jusqu'à dissolution complète de la strychnine.

La liqueur alcoolique obtenue a cristallisé par évaporation spontanée. Il s'est déposé en quatre jours des aiguilles incolores, groupées en houpes, que nous avons

séparées des eaux-mères. Celles-ci ont été remises à cristalliser et ont fourni un produit identique. L'analyse du sel obtenu a compris le dosage de l'eau de cristallisation, le dosage de la strychnine et celui de l'arsenic.

Dosage de l'eau

Le phénylarsinate de strychnine s'altère, comme le méthylarsinate quand on le chauffe à l'air au-dessus de 60°. Nous avons dosé l'eau de cristallisation en employant la méthode dans le vide et à chaud que nous avons déjà utilisée pour le méthylarsinate. Desséché ainsi à 60° sous une pression réduite à 30 millimètres et dans un courant d'air sec, le phénylarsinate de strychnine perd toute son eau en 24 heures, sans s'altérer du tout.

Nous avons trouvé ainsi que le sel retenait deux molécules, soit 6.29 o/o d'eau de cristallisation, comme le montrent les chiffres suivants :

	I	II
Prise d'essai	1.035	1.247
Trouvé.....	0.067	0.08
Calculé pour 2 H ² O.....	0.065	0.078

Dosage de la strychnine

Nous avons dosé la strychnine, d'abord dans le produit desséché provenant de l'essai précédent, puis dans le sel cristallisé à 2 H²O.

DOSAGE DANS LE PRODUIT DESSÉCHÉ :	I	II
Prise d'essai	0.310	0.213
Trouvé.....	0.1922	0.132
Calculé pour le sel anhydre.....	0.193	0.1327

DOSAGE DANS LE PRODUIT CRISTALLISÉ A $2\text{H}^2\text{O}$:

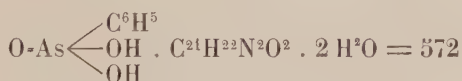
	I	II
Prise d'essai	0.205	0.2205
Trouvé.....	0.119	0.127
Calculé pour le sel à $2\text{H}^2\text{O}$	0.1196	0.1287

Dosage de l'arsenic

Ce dosage a été effectué sur le produit séché dans le vide.

	I	II
Prise d'essai	0.149	0.202
Trouvé.....	0.0213	0.0281
Calculé pour le sel anhydre.....	0.0208	0.0282

Il résulte de ces analyses que le phénylarsinate monobasique de strychnine répond à la formule :



ce qui correspond à une teneur en strychnine de 58.39 o/o, en acide phénylarsinique de 35.31 o/o ; et en eau de 6.29 o/o.

Ce sel cristallise de sa solution saturée dans l'alcool fort en aiguilles incolores, groupées en bouppes. Il se conserve bien dans l'air sec, mais s'altère beaucoup quand on le chauffe au-dessus de 60° . A 100° la décomposition paraît complète.

Il brûle sans résidu sur la lame de platine, en dégageant une odeur alliagée. Il se dissout à la température ordinaire dans 20 parties d'eau environ ; il est très solu-

ble dans l'alcool à 95°, assez soluble dans le chloroforme, peu dans l'éther (1).

Il est lévogyre : pour une solution renfermant 0.1957 de sel anhydre dans 10 cc. d'eau distillée, examinée au polarimètre à la température de 25° dans un tube de 2 déc. la déviation a été trouvée égale à $-48'$; ce qui donne pour le pouvoir rotatoire spécifique :

$$\alpha_D = -20^{\circ}4$$

L'azotate de plomb et le nitrate d'argent donnent avec la solution aqueuse de phénylarsinate de strychnine des précipités blancs cristallins. Le nitrate d'urane donne un précipité jaune pâle. Le bichlorure de mercure donne un précipité blanc. La même solution précipite par les réactifs des alcaloïdes, et donne les réactions de la strychnine.

(1) La solubilité de ce sel dans l'alcool et le chloroforme permet de le distinguer facilement du méthylarsinate.

CHAPITRE SECOND

ESSAI DE PRÉPARATION DU PHÉNYLARSINATE BIBASIQUE

Nous avons essayé de préparer ce sel en faisant réagir à l'ébullition 2 gr. 02 (soit un centième de molécule) d'acide phénylarsinique préalablement dissous dans 500 cc. d'alcool à 80°, avec 6 gr. 68 (soit deux centièmes de molécule) de strychnine. La dissolution de la strychnine achevée, on a prolongé l'ébullition pendant une heure en opérant dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, puis on a filtré la solution bouillante dans un cristallisateur et on l'a évaporée à la température du laboratoire, en surveillant la cristallisation.

Au bout de 48 heures, il s'est déposé des cristaux prismatiques incolores, très bien formés. On a décanté les eaux-mères qui ont été remises à cristalliser et soumis le produit à l'analyse.

Les cristaux obtenus sont insolubles dans l'eau, l'alcool, l'éther, solubles dans 7 parties environ de chloro-

forme. La recherche de l'arsenic, pratiquée après lavage à l'alcool et destruction de la matière organique, a donné un résultat négatif. Il s'agit donc de strychnine pure, ce que confirme l'analyse suivante :

Poids de substance.....	0.1775
Eau trouvée.....	0.106
Acide carbonique trouvé.....	0.43
Hydrogène	6.63 0/0 (calculé... 6.58)
Carbone.....	75.2 0/0 (calculé... 75.44)

Les eaux-mères évaporées ont encore laissé déposer quelques cristaux prismatiques de strychnine, puis il s'est formé de nombreux cristaux en aiguilles, groupées en houppes. L'analyse précédente nous ayant montré que les cristaux prismatiques étaient formés de strychnine libre, nous avons, pour séparer cette strychnine, repris par l'eau froide qui n'a dissous que les cristaux en aiguilles. La solution a été filtrée, évaporée dans le vide sulfurique et a donné de nombreux cristaux aiguillés qui ont été analysés :

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.1835	0.2002
Trouvé.....	0.1052	0.115
Calculé pour le phénylarsinate acide....	0.1071	0.1168
DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.2015	0.197
Trouvé.....	0.0262	0.0253
Calculé pour le phénylarsinate acide....	0.0264	0.0258

Ces cristaux sont donc constitués par du phénylarsinate monobasique de strychnine.

On voit par conséquent, que l'acide phénylarsinique se conduit avec la strychnine tout à fait comme l'acide méthylarsinique et ne donne qu'un sel avec cet alcaloïde : le sel monobasique ou acide que nous avons décrit. Quand on essaie de fixer sur la molécule d'acide phénylarsinique deux molécules de strychnine, une partie de celle-ci n'entrant pas en combinaison se sépare à l'état libre, puis il se fait du phénylarsinate monobasique de strychnine.

CONCLUSIONS

Le présent travail nous a permis d'établir les faits suivants :

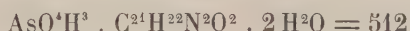
I

EN CE QUI CONCERNE LES ARSENIATES DE STRYCHNINE :

1° L'acide arsénique, bien que tribasique, ne donne que deux sels de strychnine.

a) L'arséniate monobasique :

Nous avons complété l'étude de ce dérivé, après l'avoir préparé à l'état de pureté et établi sa composition chimique exacte. Ce sel cristallise avec deux molécules d'eau et répond par suite à la formule :



Il renferme, par conséquent, 65.23 o/o de strychnine et 27.73 o/o d'acide arsénique. Il se dissout sans se décomposer dans 23 parties d'eau.

b) L'arséniate bibasique :

Ce sel n'avait pas encore été obtenu. Nous l'avons préparé à l'état de pureté. Nous avons indiqué son mode d'obtention, montré quelle était sa constitution chimique et décrit ses caractères. Il répond à la formule :



ce qui correspond à 72.76 o/o de strychnine et 15.46 o/o d'acide arsénique.

Ce sel se dissocie dans l'eau en arséniate monobasique et strychnine libre, mais il se dissout sans décomposition dans l'alcool fort.

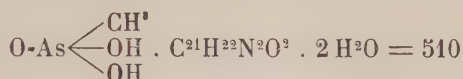
2° Nous avons établi que l'arséniate tribasique de strychnine n'existait pas. Quand on essaie de fixer trois molécules de strychnine sur une molécule d'acide arsénique, une partie de la strychnine mise en œuvre se sépare à l'état libre, puis il se fait de l'arséniate bibasique.

3° Nous avons identifié l'arséniate de strychnine du commerce, souvent utilisé aujourd'hui en thérapeutique, en analysant plusieurs échantillons de provenance différente. Nous avons établi ainsi que le produit commercial était toujours constitué par l'arséniate monobasique sensiblement pur. Cette remarque permet de fixer la posologie de ce médicament en tenant compte de la teneur en strychnine de l'arséniate monobasique à deux molécules d'eau que nous avons décrit.

II

EN CE QUI CONCERNE LE MÉTHYLARSINATE DE STRYCHNINE :

1° L'acide méthylarsinique se combine molécule à molécule avec la strychnine pour donner un composé défini ; le méthylarsinate acide ou monobasique, cristallisant avec deux molécules d'eau et répondant par suite à la formule :



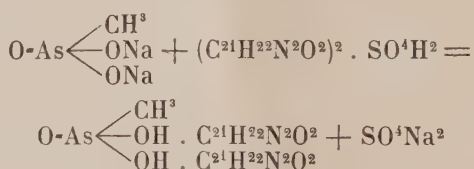
ce qui correspond à 65.49 o/o de strychnine et 27.45 o/o d'acide méthylarsinique. Ce composé n'avait pas encore été décrit. Il est très soluble dans l'eau.

2° Le méthylarsinate de strychnine commercial, actuellement utilisé en thérapeutique, sel dont la composition chimique n'avait pas encore été établie avec exactitude, correspond à ce sel acide, et non au méthylarsinate neutre, comme pourraient le faire croire les traités de pharmacie chimique qui ne décrivent que ce sel neutre. La posologie du méthylarsinate de strychnine doit donc être établie en tenant compte de cette remarque.

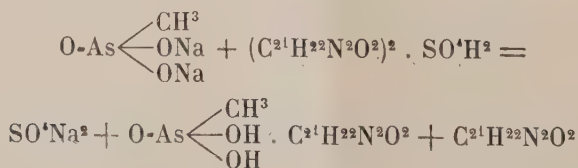
3° D'ailleurs, bien que l'acide méthylarsinique soit bibasique, il ne donne pas de sel neutre avec la strychnine. Quand on essaie de fixer deux molécules de strychnine sur une molécule d'acide méthylarsinique, soit di-

rectement, soit par une méthode indirecte, on obtient toujours le méthylarsinate acide que nous avons décrit ; la moitié de la strychnine mise en œuvre n'entrant pas en combinaison reste à l'état libre. Les méthylarsinates neutres décrits par différents auteurs ne sont pas des composés définis.

4° C'est ainsi que la double décomposition entre le méthylarsinate disodique et le sulfate neutre de strychnine, qui devrait théoriquement donner le méthylarsinate neutre de strychnine d'après l'équation :



conduit aussi au méthylarsinate acide. L'expérience a démontré que lorsqu'on fait réagir en proportions moléculaires ces deux sels dissous dans l'eau, il se fait un précipité de strychnine. La formation de ce précipité est due justement au fait que la moitié seulement de la strychnine mise en œuvre à l'état de sulfate, entre en combinaison avec l'acide méthylarsinique pour donner du méthylarsinate acide de strychnine soluble dans l'eau, tandis que l'autre moitié précipite à l'état libre. La réaction doit donc s'écrire ainsi :



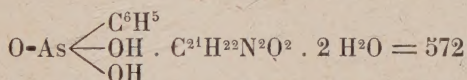
Enfin, si le méthylarsinate disodique est en excès par rapport au sulfate de strychnine, il se précipite davantage encore de strychnine libre ; car une partie du méthylarsinate acide de strychnine formé par double décomposition est aussitôt décomposé par le méthylarsinate disodique en excès.

III

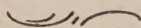
EN CE QUI CONCERNE LE PHENYLARSINATE DE STRYCHNINE :

1° L'acide phénylarsinique bibasique se conduit avec la strychnine absolument comme l'acide méthylarsinique. Il ne donne donc qu'un sel avec cet alcaloïde : le phénylarsinate monobasique ou acide.

Ce composé n'avait jamais été préparé. Il cristallise avec deux molécules d'eau. Sa formule est donc :



Il renferme, par conséquent, 58.39 o/o de strychnine et 35.31 o/o d'acide phénylarsinique. Il est très soluble dans l'eau et dans l'alcool, assez soluble dans le chloroforme, ce qui permet de le distinguer du méthylarsinate.



Vu, bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
M. GUERBET.

Vu : Le Doyen de la Faculté,
H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS.....	7
PREMIÈRE PARTIE. — Etude des arséniate de strychnine.....	13
<i>Chapitre I.</i> — Etude de l'arséniate monobasique	13
Préparation de l'arséniate monobasique.....	14
Composition et propriétés de l'arséniate monobasique	20
Composition de l'arséniate de strychnine commercial.....	23
<i>Chapitre II.</i> — Etude de l'arséniate bibasique.....	26
Composition et propriétés de l'arséniate bibasique.....	28
<i>Chapitre III.</i> — Essai de préparation de l'arséniate tribasique.	32
SECONDE PARTIE. — Etude du méthylarsinate de strychnine. ..	35
<i>Chapitre I.</i> — Composition du méthylarsinate de strychnine	
du commerce	40
<i>Chapitre II.</i> — Préparation du méthylarsinate acide de	
strychnine	50
Propriétés du méthylarsinate acide	54
Préparation par double décomposition	56
<i>Chapitre III.</i> — Essais d'obtention du méthylarsinate neutre de	
strychnine	62
Essai d'obtention du méthylarsinate neutre par saturation	
de l'acide avec deux molécules de base.....	62
Essai de préparation du méthylarsinate neutre par diges-	
tion prolongée du sel acide avec un excès de strychnine.	73
Essai d'obtention du méthylarsinate neutre par double	
décomposition entre le méthylarsinate disodique et le	
sulfate neutre de strychnine.....	76
TROISIÈME PARTIE. — Etude du phénylarsinate de strychnine..	85
<i>Chapitre I.</i> — Préparation et propriétés du phénylarsinate	
acide.....	87
<i>Chapitre II.</i> — Essai de préparation du phénylarsinate biba-	
sique.....	91
CONCLUSIONS'.....	95

